

Aus der Klinik für Strahlentherapie  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg  
Leiterin: Prof. Dr. med. R. Engenhardt-Cabillic

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und  
Marburg GmbH, Standort Marburg

Optimierung und klinische Evaluation  
einer intelligenten Atlas-basierten semiautomatischen  
Zielvolumendefinition  
am Beispiel von Kopf-Hals-Tumoren

Inauguraldissertation zur Erlangung des Doktorgrades der  
gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt

von  
Marlen P. Haderlein  
aus Lichtenfels

Marburg, 2011

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

am: 24.02.2011

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Rothmund

Referent: PD Dr. med. Dipl. Ing. Gerd Straßmann

1. Koreferent: Prof. Dr. med. Andreas Sesterhenn

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Medizinische Grundlagen.....</b>	<b>1</b>
1.1 HNO-Tumore.....	1
1.1.1 Lokalisation.....	1
1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie.....	1
1.1.3 TNM-Klassifikation der Kopf-Hals-Tumoren.....	2
1.1.4 Lymphabfluss der Kopf-Hals-Region.....	5
1.1.4.1 Klassifikation der Lymphabflussgebiete.....	5
1.1.4.2 Radiologische Begrenzungen der Lymphabflussgebiete....	6
1.1.5 Radioonkologische Therapieindikationen und -optionen bei der Primärbehandlung der HNO-Tumoren.....	8
1.2 Zielvolumendefinition.....	9
1.2.1 Grundlagen.....	9
1.2.2 Zielvolumendefinition bei Kopf-Hals-Tumoren.....	12
1.3 Techniken der modernen Radioonkologie.....	14
1.3.1 3D-konformale Strahlentherapie.....	14
1.3.2 Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT).....	14
1.3.3 Partikeltherapie.....	15
1.3.4 Bestrahlungsplanung und –ablauf.....	18
1.3.5 Nebenwirkungen der Strahlentherapie.....	20
1.4 Stand der Forschung bezüglich (semi-)automatischer Zielvolumendefinition in der Kopf-Hals-Region.....	21
<b>2. Ziel der Arbeit/Problematik/Fragestellung.....</b>	<b>25</b>
<b>3. Material und Methode.....</b>	<b>26</b>
3.1 Softwaregrundlagen und –funktion.....	26
3.1.1 Mathematische Grundlagen.....	26
3.1.1.1 Konturendefinition.....	26
3.1.1.2 Splines.....	27
3.1.1.3 Triangulierungsprinzip und Auswirkung auf die Konturendefinition.....	27
3.1.1.4 Affine Transformation.....	28
3.1.2 Grundprinzip der generierten Software.....	29
3.1.2.1 Landmarkenmodell.....	29

3.1.2.2 Zielvolumenmodell.....	31
3.1.2.3 Atlaserstellung.....	33
3.1.2.4 Similarity Index.....	35
3.2 Definition des Referenzzielvolumens.....	36
3.2.1 Auswahl der Tumorentität.....	36
3.2.2 Auswahl von CT-Datensätzen.....	36
3.2.3 Definiertes Referenzzielvolumen für das Larynxkarzinom im Stadium N2b.....	39
3.2.4 Landmarken-Definition für die automatische Zielvolumengenerierung des Larynxkarzinoms.....	43
3.3 Durchgeführte Versuche.....	49
3.3.1 Evaluation der Landmarken.....	49
3.3.2 Evaluation der Anwendung einer semiautomatischen Atlas-basierten Zielvolumengenerierung .....	52
3.3.3 Statistische Auswertung.....	53
<b>4. Ergebnisse.....</b>	<b>54</b>
4.1 Landmarkenoptimierung .....	54
4.1.1 Landmarkenselektion durch Reduktion.....	54
4.1.2 Klinische Beurteilung der generierten Zielvolumina.....	60
4.1.3 Optimierung der Landmarkendefinition .....	63
4.1.4 Landmarkenselektion durch Reduktion der optimierten Landmarken.....	65
4.2 Klinische Testung.....	74
4.2.1 Similarity Indices der manuell sowie automatisch und semiautomatisch generierten Zielvolumina der einzelnen Testpersonen im Vergleich zu dem festgelegten Referenzvolumen .....	74
4.2.2 Dauer der Zielvolumenzeichnung bei manueller, automatischer und semiautomatischer Zielvolumengenerierung.....	80
4.2.3 Evaluation der Interobserver-Variabilität.....	82
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>86</b>
<b>6. Zusammenfassung.....</b>	<b>96</b>
<b>7. Quellenverzeichnis.....</b>	<b>100</b>

<b>8. Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>114</b>
<b>9. Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>120</b>
<b>10. Anhang.....</b>	<b>122</b>

# Abkürzungsverzeichnis

A	Arteria
BTV	Biological Target Volume
CT	Computertomographie
CTV	Clinical Target Volume
GI	Glandula
GTV	Gross Tumor Volume
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HPV	Humanes-Papilloma-Virus
IGRT	Image-guided Radiotherapie
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
LET	Linearer Energietransfer
LM	Landmarken
LK	Lymphknoten
M	Musculus
min.	minimal
max.	maximal
N.	Nervus
n	Anzahl
p	Signifikanzniveau
Pers.	Person
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTV	Planning target volume
RBW	Relative biologische Wirksamkeit
SI	Similarity Index
TV	Treated volume
V.	Vena
Z.n.	Zustand nach

# 1. Medizinische Grundlagen

## 1.1 HNO-Tumore

### 1.1.1 Lokalisation

Zu den Tumoren im HNO-Bereich zählen eine Vielzahl von Tumoren unterschiedlicher Entität, Histologie und Lokalisation. Die häufigsten Karzinome im Kopf-Hals-Bereich stellen das Mundhöhlen-, Nasopharynx-, Oropharynx-, Hypopharynx- und Larynxkarzinom dar. Das Larynxkarzinom wird noch in ein supraglottisches, glottisches und subglottisches Karzinom unterteilt.

### 1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie

Bei den Tumoren in der Kopf-Hals-Region handelt es sich in mehr als 95% um Plattenepithelkarzinome. Karzinome der Mundhöhle, des Larynx sowie des Oro- und Hypopharynx treten vor allem zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr auf. Das Larynxkarzinom kommt bei Männern etwa sechs mal häufiger und die Mundhöhlen-, Oropharynx- und Hypopharynxkarzinome etwa viermal häufiger als bei den Frauen vor [Boe2007].

Das Nasopharynxkarzinom tritt vor allem in der 4.-6. Lebensdekade auf. Männer und Frauen sind im Verhältnis 2:1 betroffen. In Südostasien und Nordafrika ist das Nasopharynxkarzinom endemisch [Pro2008].

In der Entstehung der Kopf-Hals-Karzinome spielen vor allem exogene Noxen eine Rolle. Während die Hauptrisikofaktoren für die Entstehung des Oropharynx-, Hypopharynx-, Mundhöhlen- und Larynxkarzinoms Nikotin- und Alkoholkonsum darstellen, wird das Epstein-Barr-Virus (EBV) als wesentlicher Auslöser für die Entstehung des Nasopharynxkarzinoms angesehen.

Das Larynxkarzinom ist außerdem assoziiert mit bestimmten Gefahrenstoffen, wie Asbest, Chromate, Benzol und aromatische Kohlenwasserstoffe, und wird bei beruflicher Exposition als Berufskrankheit anerkannt. Für das Mundhöhlen-

und Oropharynxkarzinom ist zudem ein Zusammenhang zwischen schlechter Mundhygiene und Karzinogenese beschrieben [Ros2005].

In den letzten Jahren wurde von unterschiedlichen Studiengruppen ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Infektion des Mund-Nasen-Rachenraums mit dem Humanen-Papillomavirus und der Entstehung eines Karzinoms im Kopf-Hals-Bereich beschrieben, wobei hierbei vor allem HPV 16 und 18 als Karzinogene auftreten. Zudem zeigen Studien, dass Patienten mit einem HPV-assoziierten Tumor ein besseres Therapieansprechen auf Bestrahlung und Chemotherapie sowie bessere Überlebensraten nach Therapie zeigen [Kre2005].

Aktuell wird diskutiert, ob eine *Helicobacter-pylori*-Besiedelung im Nasen-Rachenraum die Entstehung von Oropharynxkarzinomen begünstigt [Luk2008].

### **1.1.3 TNM-Klassifikation der Kopf-Hals-Tumoren**

Im klinischen Alltag wird zur Einteilung der Kopf-Hals-Tumore vor allem die TNM-Klassifikation herangezogen. T bezeichnet dabei die lokale Ausdehnung des Primärtumors, während das N-Stadium eine Auskunft über den Lymphknotenbefall gibt und M die Fernmetastasierung (M0: keine Fernmetastasierung, M1: Fernmetastasen vorhanden) beschreibt.

Bei den Kopf-Hals-Tumoren ist vor allem die T-Klassifikation sehr komplex. Für jede Tumorentität gibt es eine T-Klassifikation, die die Nachbarstrukturen berücksichtigt. Beim Larynxkarzinom existiert jeweils für das supraglottische, das glottische und das subglottische Karzinom eine gesonderte T-Stadium-Einteilung.

In der folgenden Tabelle 1.1 sind exemplarisch die T-Stadien des Nasopharynxkarzinoms und des Oropharynx- bzw. Mundhöhlenkarzinoms dargestellt.





	<b>Oropharynx-, Mundboden- und Lippenkarzinom</b>	<b>Nasopharynxkarzinom</b>
<b>T1</b>	Tumor < 2cm	Auf Nasopharynx begrenzt
<b>T2</b>	Tumor > 2cm, aber < 4cm	Ausbreitung auf Oropharynx/Nasenhöhle a) ohne parapharyngeale Ausdehnung b) mit parapharyngealer Ausdehnung
<b>T3</b>	Tumor > 4cm	Infiltration von Knochen und/oder Nasennebenhöhlen
<b>T4</b>	Invasion in benachbarte Strukturen	Intrakranielle Ausbreitung und/oder Befall von Hirnnerven/Augenhöhle

*Tabelle 1.1: T-Klassifikation der Kopf-Hals-Tumore [Loh2007]*

Im Folgenden Tabelle 1.2 sind die N-Stadien für das Nasopharynxkarzinom und für die restlichen Kopf-Halskarzinome, für die es eine allgemeine Klassifikation gibt, aufgezeigt.

	<b>Kopf-Hals-Karzinome generell</b> (außer Nasopharynx)	<b>Nasopharynx-Karzinom</b>
<b>N0</b>	Keine Lymphknoten befallen	Keine Lymphknoten befallen
<b>N1</b>	Ipsilateral (auf der gleichen Halsseite wie der Primärtumor liegend), solitär, < 3cm	Unilateral (eine Halsseite betroffen), < 6cm, oberhalb der Supraklavikulargrube
<b>N2</b>	<b>a:</b> ipsilateral, solitär, > 3cm, aber < 6cm <b>b:</b> ipsilateral, multipel, < 6cm <b>c:</b> bilateral (beide Halsseiten betroffen), kontralateral (dem Tumor gegenüberliegende Halsseite betroffen), < 6cm	Bilateral (beide Halsseiten betroffen), Tumor < 6 cm, oberhalb der Supraklavikulargrube
<b>N3</b>	> 6cm (unabhängig von der betroffenen Halsseite)	<b>a:</b> > 6cm (unabhängig von der betroffenen Halsseite) <b>b:</b> Ausdehnung in die Supraklavikulargrube

*Tabelle 1.2: N-Klassifikation der Kopf-Hals-Tumore [Loh2007]*

Postoperativ sind vor allem die in der TNM-Klassifikation enthaltenen Parameter der Gefäßinfiltration (V), der Lymphgefäßinfiltration (L), der Perineuralscheideninfiltration (Pn), das perinodale bzw. extrakapsuläre Wachstum von Lymphknotenmetastasen sowie ein mikroskopisch (R1) oder makroskopisch (R2) verbliebener Tumorrest von prognostischer und therapeutischer Relevanz.

## **1.1.4 Lymphabfluss der Kopf-Hals-Region**

### **1.1.4.1 Klassifikation der Lymphabflussgebiete**

In der Kopf-Hals-Region befinden sich zahlreiche Lymphabflussgebiete, die ein komplexes Netzwerk bilden, so dass häufig die Tumore im HNO-Bereich erst durch die cervikale lymphogene Metastasierung diagnostiziert werden. Die unterschiedlichen Lymphknotenstationen wurden 1991 von Robbins et al [Rob1991] in 7 verschiedene Level eingeteilt, wobei Level Ia und b sowie Level II bis VI definiert wurden. Hierzu zählen die submentalen (Level Ia), submandibulären (Level Ib), kranijugularen (II), mediojugularen (III), kaudojugularen (IV) Lymphknotengebiete sowie die Lymphknotengruppe im hinteren Halsdreieck (Level V). Der Lymphabfluss im vorderen Halskompartiment (vom Sternumoberrand bis zum Os hyoideum reichend und dorsal durch Trachea und Larynx begrenzt) wurde als Level VI zusammengefasst und enthält vor allem die präalaryngealen Lymphknoten. Robbins wollte mit dieser Einteilung eine Vereinheitlichung der Nomenklatur der Lymphknotenstationen am Hals für die operative Lymphknotenentfernung, die sogenannten Neck dissections, erreichen. Aus diesem Grund sind in der Robbins-Klassifikation auch nicht die für die Bestrahlungsplanung in der Kopf-Hals-Region wichtigen retropharyngealen Lymphknoten enthalten, da diese operativ nicht entfernt werden.

1998 nahm Robbins eine Konkretisierung seiner Klassifikation vor, indem er die Level II und V jeweils in ein Level IIa und IIb bzw. Va und Vb [Rob1998] unterteilte. Diese Einteilung ist bis heute gültig. Die 9 unterschiedlichen Lymphknotenlevel auf jeder Halsseite sind in Abbildung 1.1 dargestellt.



*Abbildung 1.1: Darstellung der Lymphknoten-Level im Halsbereich [Vor2009]*

#### **1.1.4.2 Radiologische Begrenzungen der Lymphabflussgebiete**

Som und Robbins [Som1999], [Rob1999] definierten 1999 für die Lymphknotenlevel I-VI sowie für die retropharyngeale Lymphknotengruppe radiologische Grenzen, indem sie als Begrenzungen CT-morphologisch gut erkennbare Strukturen auswählten. Diese wurden im Laufe der Jahre weiterhin konkretisiert und von der EORTC Radiotherapy Group zuletzt 2005 neu definiert [Eor2005] (siehe Tabelle 1.3). Hier wurde zwar Level I und II jeweils unterteilt, auf eine Unterteilung von Level V jedoch verzichtet. Die Unterteilung von Level II in Level IIA und IIB erfolgt in der klinischen Praxis mit Hilfe des Nervus accessorius. Level IIA beinhaltet die Lymphknotengruppen, die vor dem N. accessorius verlaufen und Level IIB diejenigen dahinter. Da der N. accessorius CT-morphologisch nicht darstellbar ist, wird hier die V.jugularis als Trennungslinie zwischen Level IIA und IIB verwendet [Gre2004].



## 1. Medizinische Grundlagen

LK-Region	Level	Anatomische Grenzen					
		Cranial	Caudal	Anterior	Posterior	Lateral	Medial
Sub-mental/Submandibulär	Ia	M. geniohyoideus	Höhe Os hyoideum	Platysma, Symphysis menti	Os hyoideum	Anteriorer Bauch des M.digastricus (medial)	-
	Ib	M. mylohyoideus	Platysma	Symphysis menti	Os hyoideum	Mandibula	M.digastricus (lateral)
kranio-jugular	IIa	Unterrand C1	Unterrand Os hyoideum	Hinterkante d. Glandula submandibularis, anteriorer Rand der A. carotis interna	Hintere Grenze d. V. jugularis interna	Mediale Grenze d. M. sternocleido-mastoideus	A. carotis interna, paraspinale Muskulatur
	IIb	Unterrand C1	Unterrand Os hyoideum	Hinterrand V. jugularis interna	Hinterrand M. sternocleido-mastoideus	Mediale Grenze d. M. sternocleido-mastoideus	A. carotis interna, paraspinale Muskulatur
medio-jugular	III	Unterrand Os hyoideum	Unterrand Cartilago cricoideus	Vorderrand M. sternocleidomastoideus	Hinterrand M. sternocleido-mastoideus	Medialer Rand M. sternocleidomastoideus	A. carotis interna, paraspinale Muskulatur
kaudo-jugular	IV	Unterkante Cartilago cricoideus	2 cm cranial des Articulatio sternoclavicularis	Vorderrand M. sternocleidomastoideus	Hinterrand M. sternocleido-mastoideus	Medialer Rand M. sternocleidomastoideus	A. carotis interna, M. scalenus
Hinteres Halsdreieck	V	Os hyoideum	A. cervicalis transversalis	Hinterrand M. sternocleidomastoideus	Vorderrand M. trapezius	Platysma	M.levator scapulae; M.splenius capitis
Vordere LK-Station (prälarýngeal)	VI	Unterrand d. Cartilago thyroidea	Manubrium sterni	Platysma, Haut	Zwischenraum von Trachea und Oesophagus	Medialer Rand Glandula thyroidea	-
retropharyngeal		Schädelbasis	Oberrand Os hyoideum	Faszie unter der Pharynxmukosa	Prävertebrale Muskulatur	Medialer Rand der A. carotis interna	Mittellinie

Tabelle 1.3: Aktuelle Definition der radiologischen Grenzen der Lymphknotenregionen in der Kopf-Hals-Region

### **1.1.5 Radioonkologische Therapieindikationen und -optionen bei der Primärbehandlung der HNO-Tumoren**

Chirurgie, medikamentöse Therapie und Strahlentherapie bilden die 3 grundlegenden Säulen der modernen Tumorthherapie. Da, wie bereits oben erwähnt, die HNO-Tumore oft in einem lokal fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert werden und dann meist eine funktionelle Inoperabilität vorliegt, stellt die primäre definitive Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie eine bedeutende Therapieoption dieser Karzinome dar.

Die Nasopharynxkarzinome werden aufgrund ihrer Lokalisation generell primär radiochemotherapiert. Hierzu wird analog dem Intergroup-Schema von 1998 [AI-S1998] eine Cisplatin- und 5-FU-haltige Chemotherapie in Kombination mit einer normofraktionierten Radiatio bis 70 Gy aktuell als Standardtherapie angewandt, da dies die bisher einzige Studie war, die eine Überlegenheit der kombinierten Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiatio im Gesamtüberleben nachweisen konnte.

Bei den anderen Tumorlokalisationen im HNO-Bereich gilt heute bei lokal fortgeschrittenen irresektablen Tumoren die primäre kombinierte Radiochemotherapie als die Therapie der Wahl, wobei ein Nutzen für Cisplatin-haltige und 5-FU mit Mitomycin kombinierte Chemotherapieregime belegt ist [Pig2009]. Kann keine systemische Therapie appliziert werden, so zeigt die hyperfraktionierte alleinige Bestrahlung im Vergleich zur normofraktionierten alleinigen Bestrahlung verbesserte lokale Kontrollraten und ein verlängertes progressionsfreies Überleben. In Kombination mit Chemotherapie scheint das Gesamtüberleben bei Hyperfraktionierung im Vergleich zur Normofraktionierung nicht signifikant unterschiedlich, jedoch tritt bei hyperfraktionierter Bestrahlung eine signifikant geringere Lokalrezidivrate auf. Insgesamt sollte mindestens eine Gesamtdosis von 70 Gy auf die Tumorregion gegeben werden [Bou2006],

Eine weitere systemische Therapieindikation stellt der EGFR-Antikörper Cetuximab dar. Dieser wird aktuell in verschiedenen Therapiestudien getestet. Bonner et al. [Bon2006] [Bon2010] konnten bereits eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens bei Kombination von Cetuximab und primärer Radiatio im Vergleich zur alleinigen Radiatio bei lokal fortgeschrittenen

Tumoren der Kopf-Hals-Region zeigen.

Eine adjuvante Radiochemotherapie bei primär operablen Kopf-Hals-Karzinomen ist ab einem pT3- oder pN2-Stadium oder bei Vorliegen einer R1-Resektion, bei knappen Resektionsrändern (<5mm), Perineuralscheideninfiltration, Gefäß- oder Lymphgefäßinvasion oder bei extrakapsulärem Lymphknotenmetastasenwachstum indiziert und zeigt in verschiedenen Studien [Cop2004] [Ber2004] [Fie2006] eine geringere Lokalrezidivrate und ein verbessertes Gesamt- und progressionsfreies Überleben im Vergleich zur alleinigen adjuvanten Radiotherapie. Hierbei wurden Cisplatin-haltige oder Cisplatin mit 5-FU kombinierte Chemotherapien verwendet. Zudem sollte eine Gesamtdosis von 64-66 Gy in normofraktionierter Technik auf die ehemalige Tumorregion appliziert werden.

Vor allem im Bereich des Larynxkarzinoms werden aktuell Induktionschemotherapieschemata mit dem Ziel des Organerhaltes evaluiert ([Hit2005], [Die2009]).

## **1.2 Zielvolumendefinition**

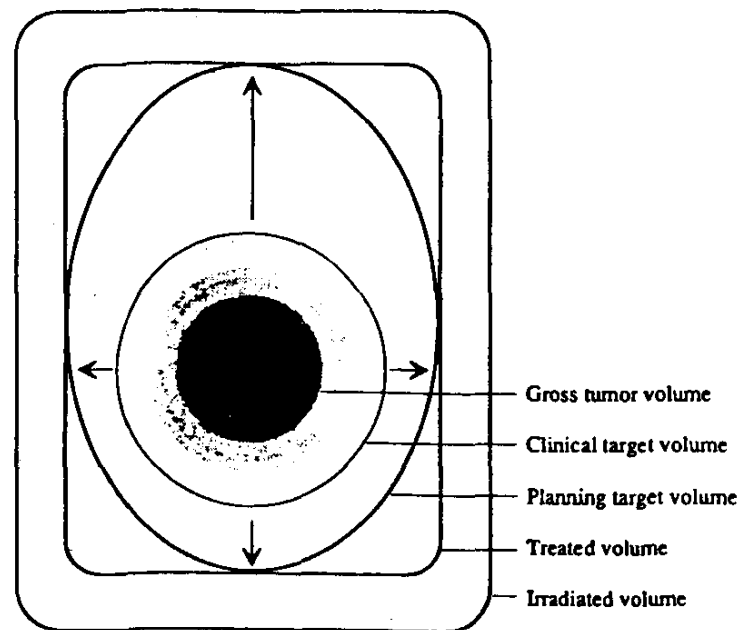
Die wichtigste und anspruchsvollste Aufgabe des Strahlentherapeuten besteht in der Bestrahlungsplanung und dabei in der Festlegung und Einzeichnung des sog. Zielvolumens.

### **1.2.1 Grundlagen**

Der Begriff des Zielvolumens wurde 1959 von Chamberlain [Cha1959] geprägt und von Gauwerky ([Gau1975], [Gau1978]) konkretisiert, so dass das Zielvolumen definiert war, als das Volumen, in welchem eine bestimmte Dosis wirksam wird und welches aus dem makroskopischen Tumor, möglichen mikroskopischen Tumorausläufern und einem bestimmten Sicherheitssaum besteht.

1992 wurden von der ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) verschiedene strahlentherapeutische Zielvolumina, die in

Abbildung 1.2 dargestellt sind, definiert [ICR1992]:



*Abbildung 1.2: Unterschiedliche strahlentherapeutische Zielvolumina, definiert von der ICRU 1992 [Bie1993]*

Das GTV (gross tumor volume = makroskopisches Tumolvolumen) beschreibt das makroskopisch sichtbare, mit bildgebenden Verfahren erkennbare Tumolvolumen, d.h. Primärtumor und evtl. vorhandene Metastasen. Folglich kann ein GTV nur definiert werden, wenn der Tumor nicht operativ entfernt wurde.

Eine mögliche mikroskopische Tumorausbreitung wird im CTV (clinical target volume = klinisches Zielvolumen) berücksichtigt. Dieses Zielvolumen umfasst das GTV bzw. in der adjuvanten Situation die ehemalige Tumorregion plus einen Sicherheitsaum, der die wahrscheinlichsten subklinischen Ausbreitungswege des Karzinoms einfasst.

Das klinische Zielvolumen CTV ist das Zielvolumen, welches der Strahlentherapeut im Rahmen der Bestrahlungsplanung in den jeweiligen CT-Datensatz des Patienten einzeichnet. Je nach zu bestrahlender Tumorregion wird das CTV in der Klinik in weitere Volumina unterteilt. Bei den Kopf-Hals-Tumoren wird ein CTV1, CTV2 und CTV3 unterschieden. Beim CTV1 handelt es sich um das GTV, also die in der Bildgebung makroskopisch sichtbare Tumormasse plus einem Sicherheitsaum von ca. 1cm um das Tumorgewebe.



Das CTV2 ist definiert als das Volumen, welches die sogenannten High-Risk-Regions, d.h. die Lymphknotengebiete mit hohem Risiko eines mikroskopischen Karzinombefalls, einschließt und das CTV3 schließt die sog. Low-Risk-Regions, also die Lymphabflusswege mit niedriger Wahrscheinlichkeit einer mikroskopischen Lymphknotenmetastasierung (z.B. Lymphknotenstationen der kontralateralen Halsseite bei unilateralem Primärtumor) mit ein [Cha2007].

Das als PTV (planning target volume = Planungszielvolumen) definierte Zielvolumen besteht aus dem CTV plus einem zusätzlichen Sicherheitssaum, um evtl. Lagerungsunterschieden, Atemverschieblichkeiten oder Lage- und Formveränderungen von Organen zu kompensieren. Die Größe des Sicherheitssaums richtet sich nach der Bestrahlungstechnik und der Beweglichkeit bzw. Lagevariabilität des zu bestrahlenden Volumens.

Als TV (treated volume = behandeltes Volumen) definiert man das Volumen, welches von der Isodose umgeben ist, deren Energiedosis als ausreichend tumorizid für das Behandlungsziel erachtet wird.

Darüberhinaus wurde noch das Irradiated Volume (bestrahltes Volumen) als das Volumen, in dem eine relevante Strahlendosis zur Induktion von Strahlenwirkungen/-schäden erreicht wird, definiert.

2000 wurde von Ling et al. ein weiteres Volumen beschrieben, nämlich das sog. BTV (biological target volume = biologisches Zielvolumen), welches die in modernen bildgebenden Verfahren, vor allem im PET-CT, dargestellte zum Teil makroskopisch nicht sichtbare Tumorausdehnung bezeichnet. Das BTV könnte zukünftig mit Optimierung und Evaluierung der modernen Bildgebung eine größere Rolle spielen, da es z.B. möglich ist das Bestrahlungsplanungs-CT mit dem PET-CT für die Bestrahlungsplanung zu fusionieren [Wan2006].

## 1.2.2 Zielvolumendefinition bei Kopf-Hals-Tumoren

Die Zielvolumendefinition bei Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren ist vor allem vom N-Stadium abhängig. Vom AJCC (American Joint Committee of Cancer) wurde 1997 die in Tabelle 1.4 zusammengefasste Leitlinie zur Zielvolumendefinition bei den unterschiedlichen Kopf-Hals-Tumoren in Abhängigkeit vom N-Stadium festgelegt, die bis heute gültig ist.

Lokalisation des Primärtumors	Stadium N0-1	Stadium N2b	Kommentar
Mundhöhle	I,II,III	I,II,III,IV and V	Larynx Mittelblock
Oropharynx	II,III,IV +retropharyngeale Lymphknoten bei Tumoren der Pharynxhinterwand	I,II,III,IV,V + retropharyngeale Lymphknoten	Larynx Mittelblock
Hypopharynx	II*,III,IV +VI für oesophageale Ausdehnung	I,II,III,IV,V + retropharyngeale Lymphknoten (+VI bei ösophagealer Ausbreitung)	
Larynx **	II*,III,IV,VI	(I),II,III,IV,V,VI	
Nasopharynx	II,III,IV,V + retropharyngeale Lymphknoten	II,III,IV,V + retropharyngeale Lymphknoten	Larynx Mittelblock

\* Ausschluss von Level I II B bei N0-Stadium

\*\* T1 Glottiskarzinom ausgeschlossen

# kann ausgeschlossen werden, wenn lediglich Level I I-III betroffen

**Tabelle 1.4: AJCC-Leitlinien zur Bestrahlung der Lymphknotenstationen bei Kopf-Hals-Tumoren**

Bei keinem oder gering ausgedehnten Lymphknotenbefall (N0- bzw. N1-Situation) können bei den Mundhöhlen-, Larynx-, Hypopharynx- und

Oropharynxkarzinomen kleinere Volumina bestrahlt werden als bei ausgedehnterem Lymphknotenbefall (Stadium N2b). Aufgrund der frühzeitigen lymphogenen Metastasierung werden beim Nasopharynxkarzinom unabhängig vom Lymphknotenstatus die Lymphknotenlevel II-V sowie die retropharyngeale Lymphknotengruppe in das Zielvolumen eingeschlossen.

Die Leitlinien des AJCC gelten für das Stadium N0 und N1 sowie N2b. Für die anderen Stadien existieren aktuell keine Leitlinien bezüglich der Zielvolumendefinition. In der Abteilung für Radioonkologie des Universitätsklinikums Marburg werden die Kopf-Hals-Tumore mit einem N2a-Stadium wie die N0- und N1-Tumore und die Tumore mit einem ausgedehnteren Lymphknotenbefall im Stadium N2c sowie N3 wie die Karzinome im N2b-Stadium behandelt, wobei bei den Nasopharynxkarzinomen mit einer N3b-Situation die Supraklavikularregion in das Zielvolumen eingeschlossen werden muss.

## **1.3 Techniken der modernen Radioonkologie**

### **1.3.1 3D-konformale Strahlentherapie**

Bei der 3-D-konformalen Strahlentherapie wird das Zielvolumen im CT-Datensatz des jeweiligen Patienten definiert. Mittels Hilfsmitteln, wie Lamellen- oder Satellitenblenden, wird bei der Bestrahlung versucht die Strahlung über verschiedene Einstrahlrichtungen mit jeweils homogener Dosisintensität möglichst eng an das Zielvolumen anzupassen. Die optimale Dosisverteilung wird durch Ausprobieren unterschiedlicher Einstrahlrichtungen ermittelt.

Die Bestrahlung erfolgt je nach Tumorlokalisation mittels Photonen- oder Elektronenstrahlung, welche am Linearbeschleuniger erzeugt werden. Ihre Wirkung erzeugen die Photonen und Elektronen vor allem durch indirekte Ionisation, indem sie den Hauptbestandteil einer Zelle, nämlich Wasser, radiolysieren. Die dabei freiwerdenden Radikale führen anschließend sekundär zu einer DNA- bzw. Zellbestandteilschädigung.

Der Radioonkologe zeichnet hier das CTV mit einem Sicherheitssaum von etwa 10mm ein. Durch den Einsatz von Hilfsmitteln (z.B. Blenden) konnte mit dieser Technik das bestrahlte Volumen (Irradiated Volume) deutlich reduziert werden [Rei2006].

### **1.3.2 Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT)**

Die intensitätsmodulierte Radiotherapie zeichnet sich durch die Möglichkeit der Modulation der Strahlenintensität innerhalb des Zielvolumens sowie der engeren Anpassung der Strahlung an das Zielvolumen aus. Hierdurch ist eine bessere Schonung von Risikostrukturen und eine Eskalierung der Dosis am Tumorgewebe möglich. Verwirklicht wird diese Technik unter anderem durch die Erhöhung der Anzahl der Einstrahlrichtungen sowie durch den Einsatz sogenannter Multi-Leaf-Kollimatoren, die am Linearbeschleuniger angebracht sind und durch Einfahren von 5-10mm großen Bleilamellen (leafs) in den Strahlengang der einzelnen Strahlenfelder die Form des Strahls so verändern,

dass eine Anpassung an das zu bestrahlende Volumen erfolgt [Hon2005].

Ein Nachteil der Intensitätsmodulierten Radiotherapie besteht in der vergrößerten Integraldosis, d.h. dass durch die Erhöhung der Anzahl der Bestrahlungsfelder mehr gesundes Gewebe mit einer geringen Dosis bestrahlt und so gegebenenfalls das Risiko des Auftretens von Zweitmalignomen erhöht wird [Hal2003].

Die IMRT kommt in der Radioonkologie zunehmend zum Einsatz, vor allem bei Tumoren wie den Kopf-Hals-Karzinomen, bei denen eine hohe Strahlendosis am Tumor erreicht werden soll und bei denen kritische Risikoorgane, wie das Rückenmark oder die Speicheldrüsen, geschont werden sollen, um chronische Nebenwirkungen wie Xerostomie und Osteoradionekrose zu vermindern ([Lee2007], [Stu2006]). Die Bestrahlung erfolgt mit Photonen. Im Gegensatz zur 3-D-konformalen Strahlentherapie kommt es bei der IMRT zu einer inversen Bestrahlungsplanung, d.h. der Strahlentherapeut legt die gewünschte Dosis am Tumor sowie die Toleranzdosis der umgebenden Organe fest und der Physiker ermittelt mittels Intensitätsmodulation der einzelnen Strahlungsfelder die gewünschte Dosisverteilung. Hierdurch kann eine Dosisescalation im CTV erreicht werden und das PTV verkleinert werden.

### **1.3.3 Partikeltherapie**

Partikeltherapie bezeichnet die Strahlentherapie mittels Protonen oder Schwerionen, wie Kohlenstoff oder Helium.

Partikel besitzen im Gegensatz zu Photonen eine endliche Reichweite, die durch die Anfangsenergie am Beschleuniger definiert ist.

Der wesentliche Vorteil der Partikeltherapie im Gegensatz zur konventionellen Strahlentherapie mit Photonen oder Elektronen besteht im völlig anderen Eindringverhalten in das Gewebe. Eine bedeutende Rolle bei der Beschreibung der Wechselwirkung der geladenen Korpuskeln mit Materie spielt der lineare Energietransfer (LET), welcher den Energieverlust pro Flugstrecke beschreibt. Bei der Partikelstrahlung werden durch Zusammenstöße der geladenen Teilchen mit Hüllelektronen Sekundärelektronen erzeugt. Die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenstoßes erhöht sich mit abnehmender Geschwindigkeit der

Partikel, so dass am Ende der Partikel-Reichweite der LET stark ansteigt, da hier die maximale Energieübertragung erfolgt. Diese maximale Dosisfreisetzung am Ende der Reichweite wird Bragg Peak genannt [Sch2006].

Aufgrund der maximalen Energiefreisetzung am Ende einer vorher durch die Anfangsenergie definierten Reichweite und der geringen Strahlendosis auf der Laufbahn in Einstrahlrichtung sowie der praktisch nicht vorhandenen Dosis hinter dem Bragg Peak, ist eine maximale Strahlendosis mit Dosisescalation am Tumor zu erreichen, während kaum Schäden an den umgebenden Risikoorganen verursacht werden. Durch das von der deutschen Gesellschaft für Schwerionenforschung entwickelte Raster-Scan-Verfahren [Jäk2007], wird eine weitere Optimierung der Dosisescalation erreicht. Hierbei wird der Tumor in Schichten unterteilt und jede Schicht wird von einem Partikelstrahl mit einer definierten Energiedosis erreicht. Zusätzlich erfolgt durch Lateralablenkung des Partikelstrahls dessen Anpassung an die jeweilige Form des zu bestrahlenden Volumens.

Aufgrund der größeren Ladung ist der LET der Schwerionen größer als der der Protonen. Mit steigendem LET steigt auch die relative biologische Wirksamkeit (RBW) an. Während die RBW der Protonen bei 0,9 bis 1,4 liegt, liegt diejenige der Schwerionen bei 1-4. Die Schwerionen bewirken durch ihre hohe Energiefreisetzung eine Vielzahl an DNS-Schäden, die in der Regel nicht von den Reparaturenzymen der Zelle repariert werden können, so dass die Anwendung der Schwerionen-Bestrahlung vor allem bei strahlenresistenten bzw. hypoxämischen Tumoren eine bedeutende Rolle spielt ([Lev2005], [Suz2000]).

Hierbei muss auf eine exakte Zielvolumendefinition geachtet werden. Das TV entspricht hier, v.a. bei den Kohlenstoffionen, annähernd dem CTV und das CTV entspricht annähernd dem GTV. Insgesamt wird eine deutliche Verringerung des TV erreicht. In Abbildung 1.3 ist die Isodosenverteilung bei einem Patienten mit Nasopharynxkarzinom bei der Bestrahlungsplanung mit Photonen im Vergleich zur Bestrahlung mit Protonen exemplarisch dargestellt.

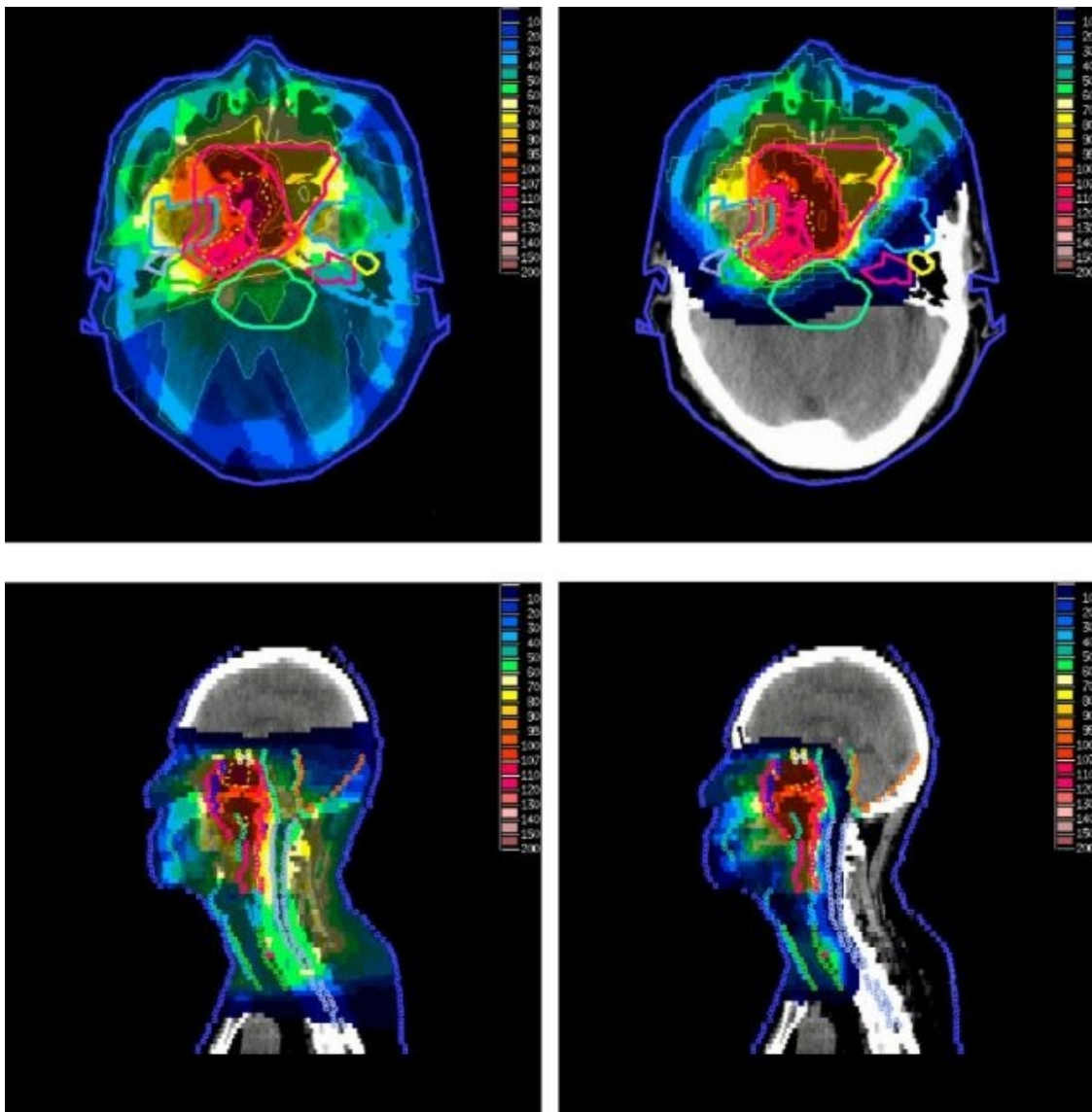


Abbildung 1.3: Dosisverteilung bei der IMRT(links) und bei der Therapie mit Protonen (rechts) bei einem Patienten mit Nasopharynxkarzinom [Tah2008]

Sowohl bei der Therapie mit Protonen als auch bei der mit Schwerionen bestehen die wesentlichen Vorteile gegenüber der konventionellen Strahlentherapie in der geringen Nebenwirkungsrate, den hohen lokalen Tumorkontrollraten durch Dosisescalation sowie der Reduktion der Entwicklung eines Zweitmalignoms durch eine reduzierte Integraldosis [Hal2006].

### 1.3.4 Bestrahlungsplanung und –ablauf

Zunächst muss die Indikation zur Bestrahlung durch einen Facharzt für Strahlentherapie gestellt und der Patient über den Bestrahlungsablauf, Ziele der Behandlung, gegebenenfalls Behandlungsalternativen sowie potentielle Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

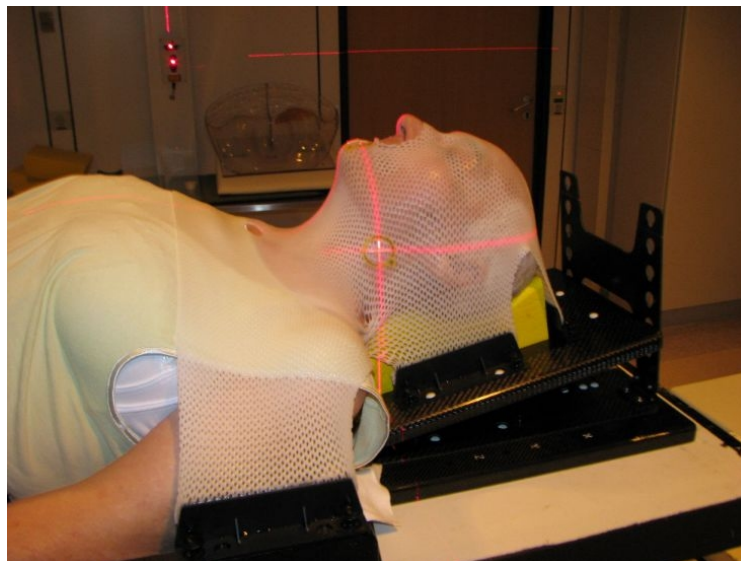
Im Anschluß erfolgt bei einer Bestrahlung im Bereich der Kopf-Hals-Region eine Maskenanfertigung für den jeweiligen Patienten. Dabei liegt der Patient mit leicht rekliniertem Kopf in Bestrahlungsposition. Die Maske dient bei der Bestrahlung der Fixation, um starke Lagerungsdifferenzen des Patienten in den einzelnen Bestrahlungssitzungen zu vermeiden. Seit Einführung der IMRT werden in unserer Abteilung Maskensysteme, welche die Schulterregion mit einfassen und fixieren, verwendet (siehe Abbildung 1.4). Durch die Ruhigstellung der Schultern wird im Gegensatz zu den konventionellen Kopfmasken eine stärkere Immobilisation der Patienten und eine größere Repositionsgenauigkeit erreicht.

Nach Anfertigung der Maske wird das Bestrahlungsplanungs-CT durchgeführt. In der modernen Radioonkologie ist eine CT-basierte Bestrahlungsplanung heute Standard, da im CT-Datensatz das Zielvolumen dreidimensional erfasst wird und damit eine Berechnung der Dosisverteilung in mehreren Ebenen bzw. dreidimensional gewährleistet werden kann, wie unter anderem Richter 1987 [Ric1987] zeigte. Bei Durchführung der CT zur Bestrahlungsplanung liegt der Patient in der Maskenfixationshilfe, um eine gleiche Lagerung des Patienten bei der Planung und der Behandlung sicherzustellen. Es werden in der Regel CT-Aufnahmen der Kopf-Hals-Region von der Schädelbasis bis zum Sternumoberrand in einer Schichtdicke von 3mm gefahren. In diesen CT-Datensatz zeichnet der Strahlentherapeut anschließend das zu bestrahlende Gebiet, das sog. klinische Zielvolumen (CTV), ein. Dabei sind vor allem seit Einführung der IMRT exakte anatomische Kenntnisse nötig. Von Physikern wird danach die Dosisverteilung berechnet sowie die sog. Isodosen und das Dosis-Volumen-Histogramm für das Tumervolumen und die Risikoorgane angegeben. Der Vorteil der modernen 3-D-gesteuerten Bestrahlungsplanung besteht in der individuellen Zielvolumenerfassung und der exakten Dosisverteilung sowie der



Möglichkeit der Dosismittelung an den Risikoorganen.

Nach Bewertung des Bestrahlungsplanes durch einen Facharzt für Radioonkologie, wird eine Bestrahlungssimulation durchgeführt, bei der das Isozentrum eingestellt wird und auf der Maske eingezeichnet wird, so dass bei den einzelnen Bestrahlungen der Patient mit Hilfe der eingezeichneten Linien und einem Raumlasersystem möglichst exakt repositioniert werden kann. Bei der Simulation werden Röntgenaufnahmen gemacht, die mit Kontrollaufnahmen, die in regelmäßigen Abständen (in der Regel 1x wöchentlich) am Linearbeschleuniger gemacht werden, verglichen werden können, um die Lage des Patienten zu überprüfen. Bei der IMRT entfällt die Simulation, da eine virtuelle Simulation des Patienten am Linearbeschleuniger stattfindet und aus mindestens zwei verschiedenen definierten Richtungen (i.d.R. von 0° und 90°) Verifikationsaufnahmen erfolgen.



*Abbildung 1.4: Patientin in non-invasivem Maskensystem, welches die Schultern mit einfasst und eine Repositionsgenauigkeit von ca. 3 mm garantiert. Ebenfalls zu sehen ist das Raumlasersystem zur Repositionierung. Diese Patientin ist hier auf einem Stufenkeil gelagert, der i.d.R. vor allem bei Patienten, die eine flache Lagerung nicht tolerieren, angewandt wird.*

Die Repositionsgenauigkeit durch die Maskenfixationshilfe kann z.B. durch Gewichtsabnahme und Tumorschrumpfung im Verlauf der Bestrahlung abnehmen. Daher sollte vor jeder Bestrahlung, z.B. durch die MTRAs, die Bewegungsmöglichkeit des Patienten in der Maske getestet und gegebenenfalls eine neue Maske sowie ein neues Bestrahlungsplanungs-CT im Verlauf angefertigt werden.

Ein neues Verfahren in der Strahlentherapie, mit dem die Repositionsgenauigkeit erhöht werden soll, ist die sog. Image-guided Radiotherapy (IGRT), die vor allem bei Hochpräzisionsbestrahlungen bzw. bei Bestrahlungen von Strukturen mit hoher anatomischer Lagedifferenz, wie der Prostata oder eben auch HNO-Tumoren, angewandt wird. Bei der IGRT wird vor jeder Bestrahlung ein Repositionierungs-CT angefertigt und die Position des Patienten anschließend gegebenenfalls angepasst [Thi2006].

### **1.3.5 Nebenwirkungen der Strahlentherapie**

In der Strahlentherapie werden akute (nach Tagen bis Wochen auftretende) und chronische (nach Monaten bis Jahren auftretende) Nebenwirkungen unterschieden. Die Nebenwirkungen sind abhängig von der Höhe der applizierten Strahlendosis sowie von der Größe des bestrahlten Gebietes.

Vor allem in der Kopf-Hals-Region, wo viele Gewebe (insbesondere Mukosa) mit einer hohen Proliferationsaktivität liegen, treten besonders häufig schwerwiegende und die Lebensqualität des Patienten beeinträchtigende Nebenwirkungen auf.

Die akuten Nebenwirkungen bei Bestrahlung der Kopf-Hals-Region resultieren vor allem aus der Schädigung der Mundschleimhaut sowie der Speicheldrüsen. So zählt die Mukositis zu den häufigsten akuten Nebenwirkungen. Nahezu alle im Kopf-Hals-Bereich bestrahlten Patienten entwickeln eine Mukositis, eine schwere Mukositis entsteht bei etwa der Hälfte der Patienten. Zudem treten bei nahezu allen Patienten eine Dermatitis, Geschmacksstörungen und Mundtrockenheit auf. Zu den chronischen Nebenwirkungen zählen Dermafibrose, fibröse Mukosaveränderungen, Geschmacksstörungen, Xerostomie, Zahnverlust und Osteonekrose. ([Mir2008], [Dil2007], [Ben2001])

Seltene Nebenwirkungen, die vor allem bei der Strahlentherapie des Nasopharynxkarzinoms auftreten können, sind die Optikusneuropathie sowie ein positives Lhermitte-Zeichen, welches durch eine strahleninduzierte Rückenmarksirritation entsteht ([Mih2008], [Leu2005]).

Eine Nebenwirkung, die unabhängig von der bestrahlten Region nach allen Strahlenapplikationen besteht, ist das erhöhte Risiko eines Zweitmalignoms in der bestrahlten Region. Die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Zweitmalignoms ist unabhängig von der eingestrahlten Dosis, da es sich hierbei um einen stochastischen Strahlenschaden handelt.

## **1.4 Stand der Forschung bezüglich (semi-)automatischer Zielvolumendefinition in der Kopf-Hals-Region**

Chao et al [Cha2007] entwickelten ein computer-assistiertes System (CAT) zur Zielvolumendefinition. Hierbei dient ein individueller CT-Datensatz, in welchem CTV 1, 2 und 3 sowie die Risikoorgane eingezeichnet sind, als Template, welches auf einen anderen CT-Datensatz mit gleicher Tumorlokalisation übertragen werden kann.

Die vollautomatische Registrierung der verschiedenen ROIs (Regions of interest) erfolgt nach Auswählen des jeweiligen Templates in zwei Schritten: im ersten Schritt werden mittels einer rigiden Registrierung knöcherne Strukturen detektiert. In einem zweiten Schritt erfolgt die Anpassung der vorgegebenen Template-Konturen auf die individuelle Anatomie des aktuellen Datensatzes mit einer „deformable image registration“ [Wan2005], deren Grundlage es ist korrespondierende Punkte in zwei unterschiedlichen Datensätze mit Hilfe der Graustufen zu detektieren.

Getestet wurde diese Methode an einem Zungengrund- und einem Nasopharynxkarzinom, wobei 7 Ärzte die Zielvolumina und die jeweiligen Risikoorgane manuell und mit dem CAT-System konturierten. Die von CAT generierten Konturen können von den Einzeichnern noch angepasst werden. Es zeigt sich eine geringere Interobserver-Variabilität bei Erstellung der

Konturen mittels des CAT-Systems sowie eine Zeitersparnis von 26-29% bei erfahrenen und 38-47% bei weniger erfahrenen Ärzten.

Zhang et al. [Zha2007] präsentierten eine Methode zur automatischen Zielvolumendefinition für die IGRT (Image guided radiotherapy). Hierbei wurde ein Atlas aus 32 CT-Datensätzen mit manuellen Konturen von ROIs (Hirnstamm, Rückenmark, Parotiden, Mandibula, Lymphknoten und GTV) erstellt und ebenfalls mittels einer „deformable image registration“-Methode [Wan2005] auf einen CT-Datensatz angewandt. Getestet wurde diese Form der automatischen Volumengenerierung an 7 CT-Datensätzen von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Die automatisch generierten ROIs wurden mit den manuellen mit Hilfe des Similarity-Koeffizienten verglichen und zeigten eine Übereinstimmung von insgesamt etwa 0,8 (maximale Übereinstimmung wäre 1). Dadurch, dass es sich bei den 7 CT-Datensätzen um on-line-CT-Aufnahmen handelt, in denen kein Kontrastmittel gegeben wurde, ist das GTV nicht gut abgrenzbar und wurde bei der Testung nicht konturiert. Die Transformationszeit des Atlas auf einen individuellen Datensatz dauerte durchschnittlich 10-15 Minuten.

Commowick et al. [Com2008] generierten einen Atlas aus 45 CT-Datensätzen von Patienten mit nodal-negativen pharyngo-laryngealen Karzinomen, worin Risikoorgane (Parotiden, Hirnstamm, Rückenmark, Mandibula und Glandulae submandibularis) sowie die Lymphknotenlevel II-IV eingezeichnet waren. Hier wurde aus den CT-Datensätzen ein durchschnittlicher CT-Datensatz durch Mittelung der Bildintensitäten erzeugt und anschließend symmetrisiert. Dieser Referenz-Datensatz wurde auf das gemittelte Volumen der manuellen Konturen übertragen und so ein symmetrischer Atlas gebildet. Der Atlas konnte dann mittels einer affinen Transformation basierend auf einem Block-Matching-Verfahren, dessen Prinzip es ist einen bestimmten Bereich in einem Bild in einem anderen zeitlich darauf folgenden Bild wiederzufinden, auf einen individuellen Datensatz übertragen werden. Anschließend wird zur genaueren Anpassung der Konturen eine nichtlineare Registrierungsmethode angewandt [Com2006]. Der Atlas wurde zur Testung der klinischen Anwendbarkeit auf 12 Patientendatensätze angewandt. Die Ergebnisse wurden mittels Sensitivität und Spezifität angegeben und insgesamt als in der klinischen Praxis verwertbar beurteilt, wobei bei stark variierender Anatomie (z.B. sehr große Patienten) kein

ausreichend gutes Ergebnis erzielt werden konnte und so schlagen die Autoren die Bildung von unterschiedlichen Atlanten mit verschiedenen Subpopulationen vor.

Teng et al. [Ten2010] entwickelten ebenfalls eine Methode zur automatischen Einzeichnung der Lymphknotenlevel in der Kopf-Hals-Region. In dieser Arbeit wurden in sog. Referenz-CT-Datensätzen die jeweiligen Lymphknotenlevel der Kopf-Hals-Region sowie Landmarken, wie die Mandibula, die Venae jugularis, die Musculi sternocleidomastoidei etc. komplett konturiert, so dass die Landmarken ebenfalls als Volumen zur Darstellung kamen. Diese Landmarken wurden unter anderem dazu benutzt um die Anatomie der jeweiligen Patienten zu beurteilen und um CT-Datensätze mit möglichst ähnlicher Patientenanatomie für den Atlas zu selektieren. Dieser Atlas mit den Referenz-Datensätzen kann mittels einer nicht-rigiden Transformation unter Berücksichtigung der jeweiligen Landmarkengrenzen auf einen individuellen Datensatz überlagert werden, wobei die automatische Landmarkenkonturierung Graustufen-abhängig ist. Die klinische Testung erfolgte mit 20 CT-Datensätzen, wovon jeweils 19 der Datensätze als Referenz-Atlas-Modell und 1 Datensatz als Ziel-Modell diente. Die Übereinstimmung zwischen manuellen und automatisch generierten Konturen wurde mittels des Dice Similarity Indices gemessen. Es sind lediglich die Ergebnisse der Level IB und II angegeben. Hier wurden durchschnittliche Dice Similarity Indices zwischen 0,71 und 0,76 (Maximale Übereinstimmung wäre 1) erreicht.

Street et al. [Stre2007] publizierten eine Methode zur automatischen Registrierung des GTV. Hierfür ist es lediglich erforderlich, dass der jeweilige Radiologe bzw. Radioonkologe eine so genannte „Bounding Box“, welche einem rechteckigem Kasten entspricht, in die CT-Schicht, in der der Tumor in seiner maximalen Breitenausdehnung zu sehen ist, den Tumor umfassend einzeichnet. Anschließend werden alle Pixel, die kleiner als -400 Hounsfield-Einheiten entsprechen, aus dem Volumen herausgenommen und die zentralen Pixel werden detektiert. Mittels einer „rank transformation“ werden diese zentralen Pixel im Vergleich zu den restlichen in der Bounding Box enthaltenen Pixel gewertet. Im Anschluss werden alle Pixel, die mehr als von der 3fachen Standardabweichung der zentralen Pixel abweichen, aus dem Volumen entfernt. Durch Definition sog. 3-D-Level Sets, die eine Initialisierung z.B. in

Form eines primitiven Objektes (in diesem Falle der Bounding Box voraussetzen), kann eine Kontur nach und nach exakt einem Volumen angepasst werden. Die Level Sets bestehen aus verschiedenen Teilen, z.B. einer Funktion zur Rundung des Objektes oder einer Funktion, die die Kontur immer mehr zu scharf abgrenzbaren Rändern zieht. Mit Hilfe der Level-Sets wird innerhalb der Bounding Box die initiale durch Pixelreduktion erreichte Kontur in alle Raumebenen ausgedehnt.

Die klinische Testung [Had2010] dieser Methode erfolgte in CT-Datensätzen von Larynxkarzinomen vor und nach Induktionstherapie zur Beurteilung des Tumorzumens und eines evtl. Tumorzumens. Hier konnte kein signifikanter Unterschied im Tumorzumens zwischen manueller und automatischer Volumengenerierung gezeigt werden.

## 2. Ziel der Arbeit/Problematik/Fragestellung

Die Zielvolumendefinition stellt die grundlegendste und anspruchsvollste Aufgabe des Strahlentherapeuten dar. Vor allem durch neue moderne Techniken in der Radioonkologie, wie der IMRT, der IGRT und der Radiatio mit Protonen und Schwerionen gewinnt die exakte Definition und Präzision der Zielvolumina einen immer größeren Stellenwert.

Während mit konventionellen Techniken bei der Radiochemotherapie schwere chronische Nebenwirkungen bei etwa 50% der Patienten auftreten [Bud2005], können diese durch die Anwendung von zielgenaueren Verfahren, wie der IMRT signifikant gesenkt werden ([Cha2001],[Lee2006],[Mil2006]).

In der klinischen Praxis zeigt sich vor allem bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich die Problematik, dass die Zielvolumendefinition stark zwischen den einzelnen Zentren sowie den einzelnen einzeichnenden Strahlentherapeuten schwankt ([Ket1997], [Coo2007], [Log1998], [Her1998]).

Im Rahmen der Arbeit wird die IMRT in unserer Abteilung implementiert.

Hierzu steht eine Software zur semiautomatischen Zielvolumenerzeugung zur Verfügung. Durch die Automatisierung kann ein Standard bei der Zielvolumendefinition vorgegeben werden.

Für die Anwendung der Software muss ein Zielvolumenatlas und ein Landmarkenmodell erstellt werden. Danach kann das Atlaszielvolumen durch Markierung der Landmarken in einem neuen CT – Datensatz auf diesen individuellen Datensatz übertragen werden. Ziel der Arbeit ist die Definition der optimalen anatomischen Landmarken und der Vergleich der softwaregestützten semiautomatischen Zielvolumendefinition mit der konventionellen manuellen Zielvolumenerstellung.

## 3. Material und Methode

### 3.1 Softwaregrundlagen und –funktion

Mit dem in unserer Arbeitsgruppe entwickelten Programm ist es möglich ein Atlaszielvolumen, welches ein approximiertes Zielvolumen aus einer Anzahl von n-Zielvolumina und einem Landmarkenmodell darstellt, mit Hilfe anatomischer Landmarken auf einen individuellen CT-Datensatz eines Patienten zu überlagern. Hierzu müssen lediglich die Landmarken, die aus anatomisch markanten Strukturen bestehen, in einen CT-Datensatz eingezeichnet werden. Anschließend kann ein aus n-CT-Datensätzen bestehender Atlas hierauf überlagert werden und generiert ein Zielvolumen für diesen individuellen Patienten.

Während die manuelle Konturierung von Zielvolumina in der Kopf - Hals - Region zwischen 20 und 30 Minuten benötigt, kann mit dem Programm ein erster Zielvolumenvorschlag in 2 - 3 Minuten realisiert werden.

#### 3.1.1 Mathematische Grundlagen

##### 3.1.1.1 Konturendefinition

Die Konturen sind Schnitte des 3D-Zielvolumens in den einzelnen CT-Schichten. Mathematisch sind die Konturen definiert als orientierter Polygonzug  $c_{kj} = \{p_{kj1}, p_{kj2}, \dots, p_{kjn}\}$ , wobei k als Index der Kontur C in der Schicht S mit dem Index j und P als ein Eckpunkt des Polygons definiert ist. Ein Polygonzug ist eine Wegspur mit einer bestimmten definierten Lage und Richtung, die sich aus endlich vielen Geraden zusammensetzt. Bei einer Kontur handelt es sich immer um einen geschlossenen Polygonzug, bei dem die Eckpunkte  $p_1$  und  $p_n$  in Verbindung stehen [Jan2005].



### 3.1.1.2 Splines

Die einfachste Art der Splines sind die linearen Splines. Bei diesen handelt es sich um eine lineare Funktion, die zwei Punkte zu einer Strecke verbindet.

Da Zielvolumina konkave und konvexe Anteile haben, werden hier die Stützpunkte der Kontur bzw. des Polygonzuges nicht mit Geraden, sondern mittels kubischer Splines verbunden. Diese sind definiert als eine glatte Kurve, die durch bestimmte Punkte im Koordinatensystem verläuft und an den Übergängen zweimal stetig ist, d.h. das an den Verklebungsstellen die Krümmung und die Steigung gleich ist [Abd2006]. Jedes Streckenstück zwischen 2 Punkten wird dabei durch eine kubische Parabel  $ax^3 + bx^2 + cx + d$  definiert.

Um die bei dieser Methode auftretenden Oszillationen zwischen den einzelnen Punkten zu vermeiden, wird die Hermite-Polynom-Interpolation angewandt. Dieses bestimmte von dem französischen Mathematiker Hermite entwickelte Interpolationsverfahren bewirkt eine Glättung der Kurven zwischen den einzelnen Stützpunkten, so dass die Linien weicher erscheinen und sich der jeweiligen Organkontur besser anpassen [Bro2005].

### 3.1.1.3 Triangulierungsprinzip und Auswirkung auf die Konturendefinition

Die Konturen in den Schichten werden mittels Triangulierung zu einem 3D-Modell geformt, wobei die benachbarten Stützpunkte, d.h. der jeweils nächstgelegene Punkt innerhalb einer Kontur und zwischen der darüber und darunter liegenden Schicht miteinander verbunden werden. Aus diesem Grund sollte bei Einzeichnung der Kontur darauf geachtet werden, dass nicht benachbarte Punkte nicht näher beieinander liegen als benachbarte Punkte, da ansonsten Triangulierungsprobleme auftreten können. Beispiele für geeignete und weniger geeignete Konturen zur Triangulierung sind in Abbildung 3.1 & Abbildung 3.2 gezeigt.

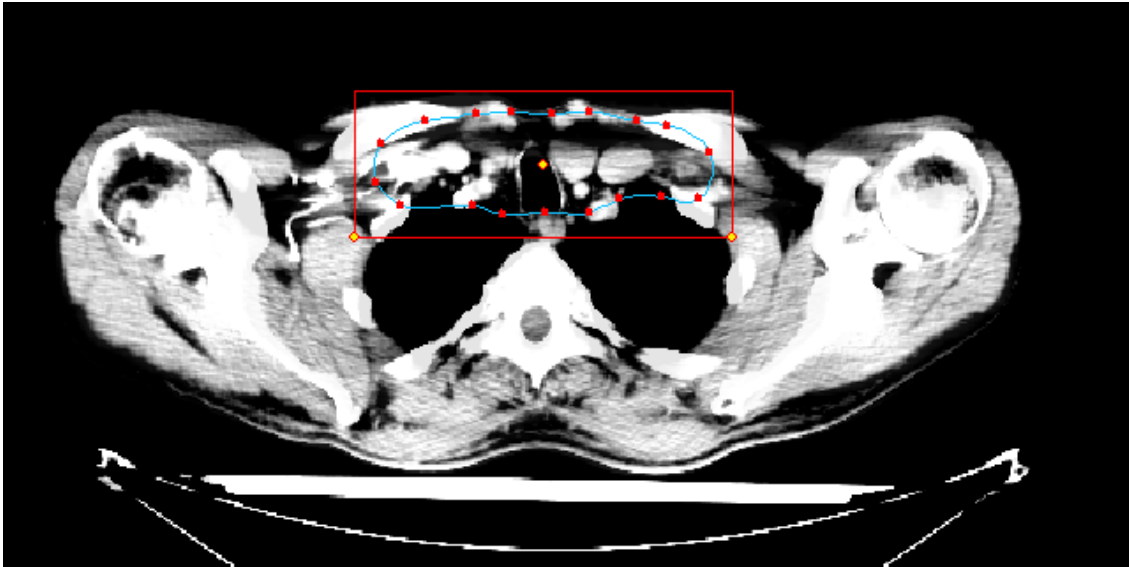


Abbildung 3.1: Geeignete Kontur

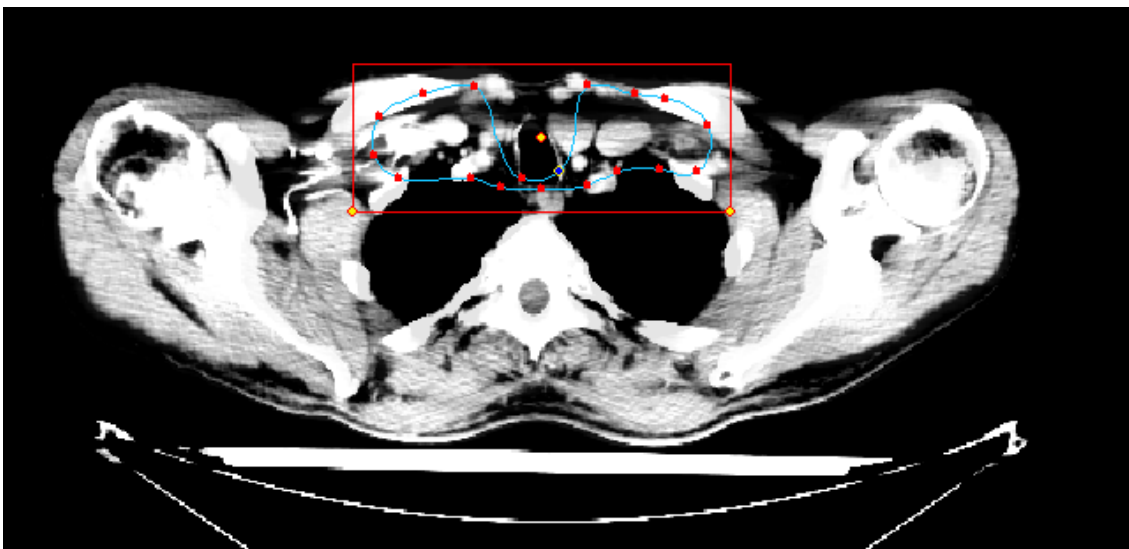


Abbildung 3.2: Ungeeignete Kontur

#### 3.1.1.4 Affine Transformation

Die Überlagerung dieses Atlases auf einen individuellen CT-Datensatz erfolgt mittels affiner Transformation anatomischer Landmarken.

Mit Hilfe der affinen Transformation ist es möglich, eine Punktmenge A in eine Punktmenge B zu überführen. Die affine Transformation beinhaltet die

Translation (Verschiebung), Rotation sowie die in jeder Dimension unabhängige Skalierung:

$$p = A \times q + t$$

p: transformierter Raumpunkt

A: Transformationsmatrix (enthält Rotation und Skalierung)

q: zu transformierender Raumpunkt

t: Translation

Bedeutende Charakteristika der affinen Transformation sind die Geraden-/ Parallelen- und Teilverhältnistreue, d.h. Geraden werden wieder als Geraden, Parallelen wieder als Parallelen abgebildet und in einem bestimmten Verhältnis geteilte Strecken werden wieder in demselben Verhältnis geteilt. Längen und Winkel können sich allerdings durch eine affine Transformation ändern [Klo1997].

Neben der affinen Transformation gibt es noch die rigide und die elastische Transformation. Während die rigide Transformation die einfachste Form der Transformation darstellt, da sie lediglich eine Rotation und Translation ermöglicht, handelt es sich bei der elastischen Transformation um eine sehr komplexe Transformation, die zusätzlich zu der affinen nichtlineare Verzerrungen beinhaltet.

Aufgrund der hohen Rechenleistung und des damit verbundenen hohen Zeitaufwandes, wurde in der generierten Software auf eine elastische Transformation verzichtet.

### **3.1.2 Grundprinzip der generierten Software**

#### **3.1.2.1 Landmarkenmodell**

Das Landmarkenmodell setzt sich aus von uns definierten Landmarken, an denen sich auch der Strahlentherapeut in der Praxis orientiert, die in n-CT-Datensätze eingezeichnet wurden, zusammen. Die manuell eingezeichneten

Landmarken werden mittels affiner Transformation der n-Landmarken-Datensätze und Mittelung zwischen den affin transformierten Datensätzen in das Landmarkenmodell überführt (siehe Abbildung 3.3).

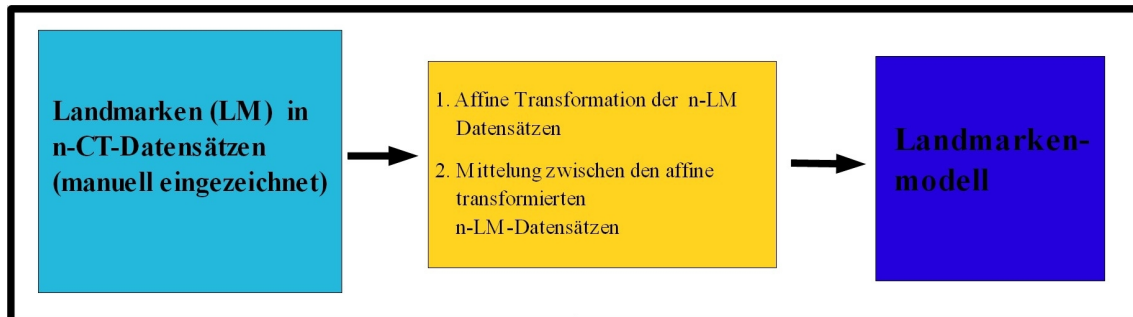


Abbildung 3.3: Bildung des Landmarkenmodells

Nach Einzeichnung der Landmarken in den CT-Datensatz werden die Landmarken in den einzelnen Schichten angezeigt. Es können auch mehrere Landmarken-Datensätze in einer Grafik dargestellt werden.

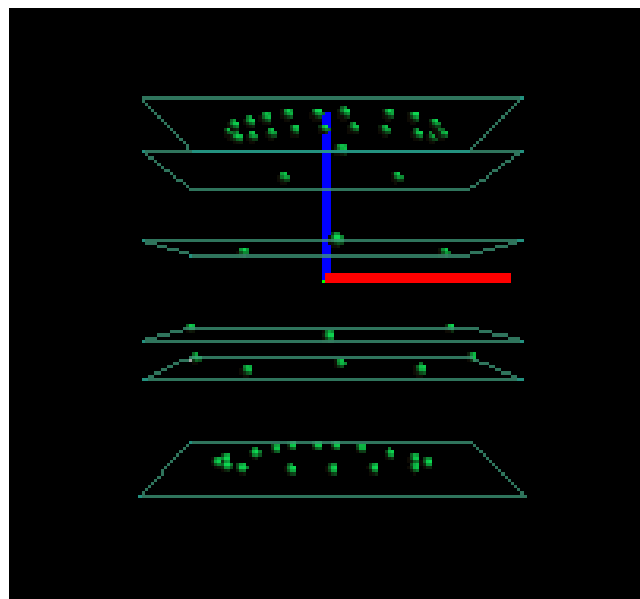


Abbildung 3.4: Darstellung der eingezeichneten Landmarken eines CT-Datensatzes in den jeweiligen Schichten, wobei der Schwerpunkt der obersten und untersten Schicht des Zielvolumens als jeweils eine Landmarke definiert ist, während dazwischen einzelne markante anatomische Punkte in reproduzierbaren Ebenen als Landmarken dienen.

### 3.1.2.2 Zielvolumenmodell

Ein Zielvolumenmodell wird aus den manuell konturierten Zielvolumina in n-CT-Datensätzen sowie aus den Transformationsmatrizen  $A$ , die durch affine Transformation zwischen den Landmarken und dem Landmarkenmodell berechnet werden, erstellt (siehe Abbildung 3.5).

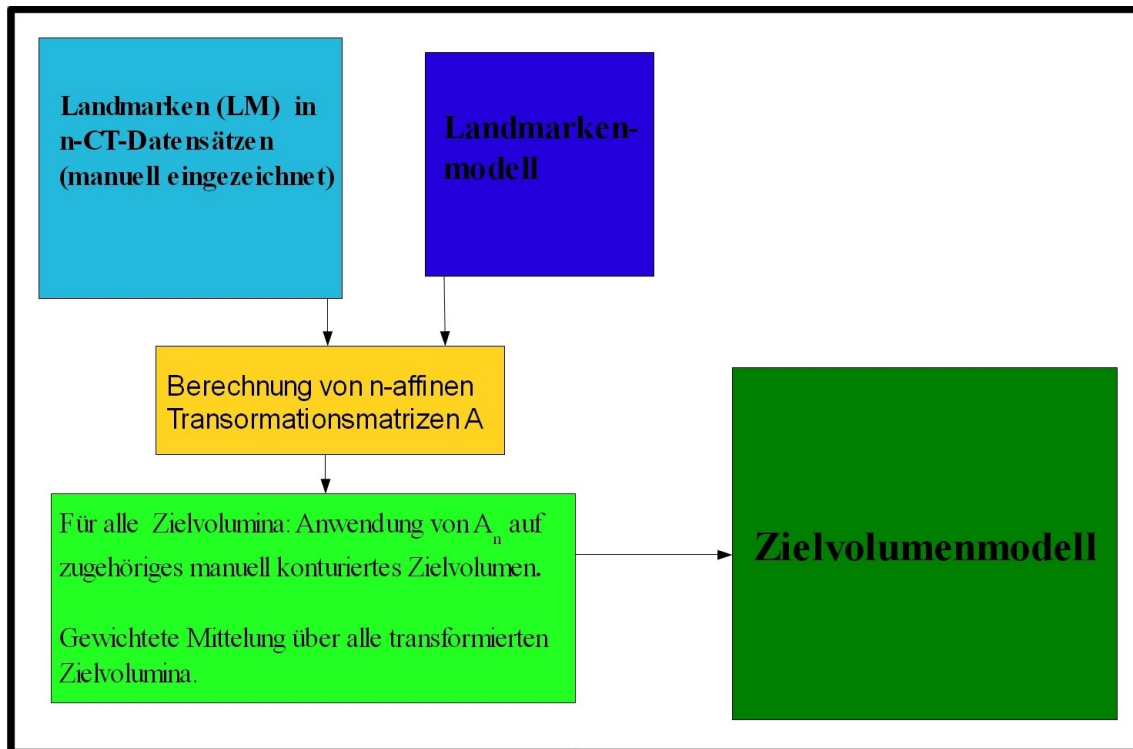


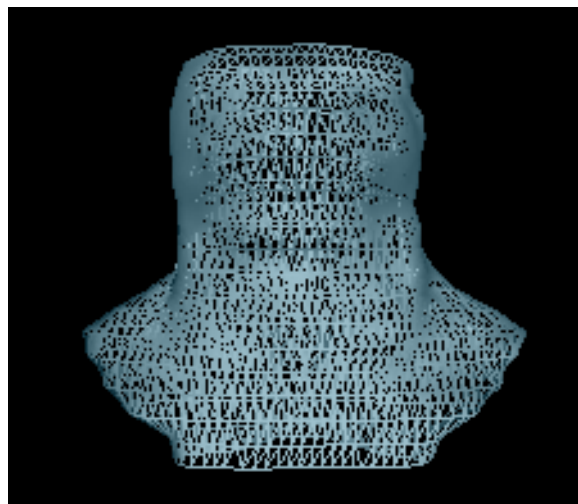
Abbildung 3.5: Bildung des Zielvolumenmodells

Die manuellen Zielvolumenkonturen werden in 2D-Schnitten eingezeichnet und können in andere Schnitte des jeweiligen CT-Datensatzes übernommen werden, wo eine individuelle Anpassung durch den Strahlentherapeuten möglich ist.

Die eingezeichneten Konturen können dann, wie in Abbildung 3.6, 3.7 und 3.8 dargestellt, als verschiedene 3-D-Modelle visualisiert und durch Rotation von allen Seiten betrachtet werden.



*Abbildung 3.6: Darstellung der manuell eingezeichneten Konturen, die hier im Abstand von 5 mm eingezeichnet wurden*



*Abbildung 3.7: Drahtgittermodell, welches das Prinzip der Triangulierung zwischen den einzelnen Punkten veranschaulicht*

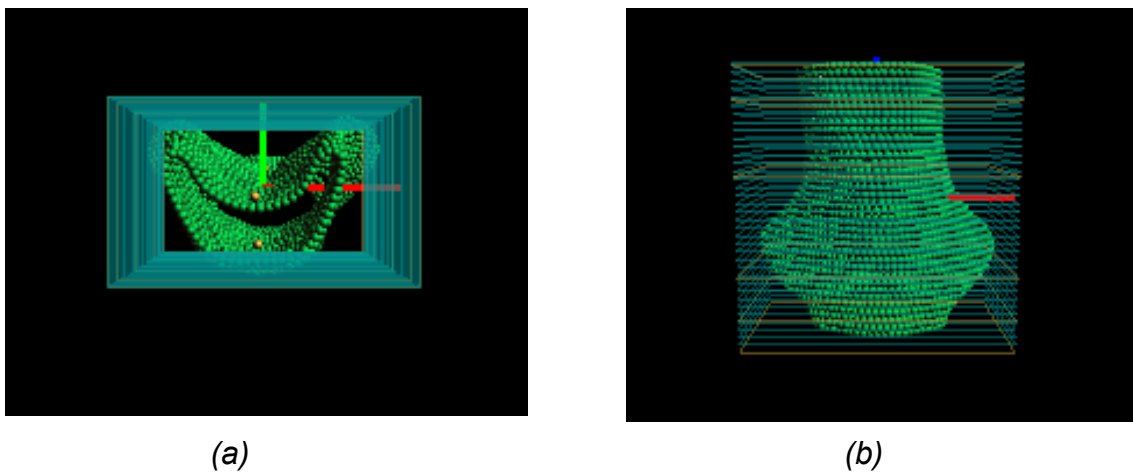


*Abbildung 3.8: 3-D-Modell der eingezeichneten Konturen*

### 3.1.2.3 Atlaserstellung

Aus dem Landmarkenmodell, dem Zielvolumenmodell und dem Translationsvektor wird ein Atlas gebildet. Der Translationsvektor ist dabei definiert als die gemittelte Strecke der Differenz zwischen dem Schwerpunkt der Landmarken und dem Schwerpunkt der Kontur über alle n-CT-Datensätze.

Ein generiertes Atlasvolumen sowie einige der aus n-CT-Datensätzen gemittelten Landmarken sind in Abbildung 3.9 abgebildet.



*Abbildung 3.9: Darstellung des generierten Atlasvolumens aus n-CT-Datensätzen (grün) sowie der aus allen im Atlas enthaltenen Datensätzen gemittelten Landmarken (gelbe Punkte) von cranial (a) und ventral (b)*

Der Atlas kann dann mittels affiner Transformation anatomischer Landmarken auf einen individuellen CT-Datensatz, in welchem lediglich die definierten Landmarken eingezeichnet werden müssen, überlagert werden. In der folgenden Abbildung 3.10 ist schematisch die komplette Prozedur der atlas-basierten automatischen Zielvolumendefinition gezeigt.

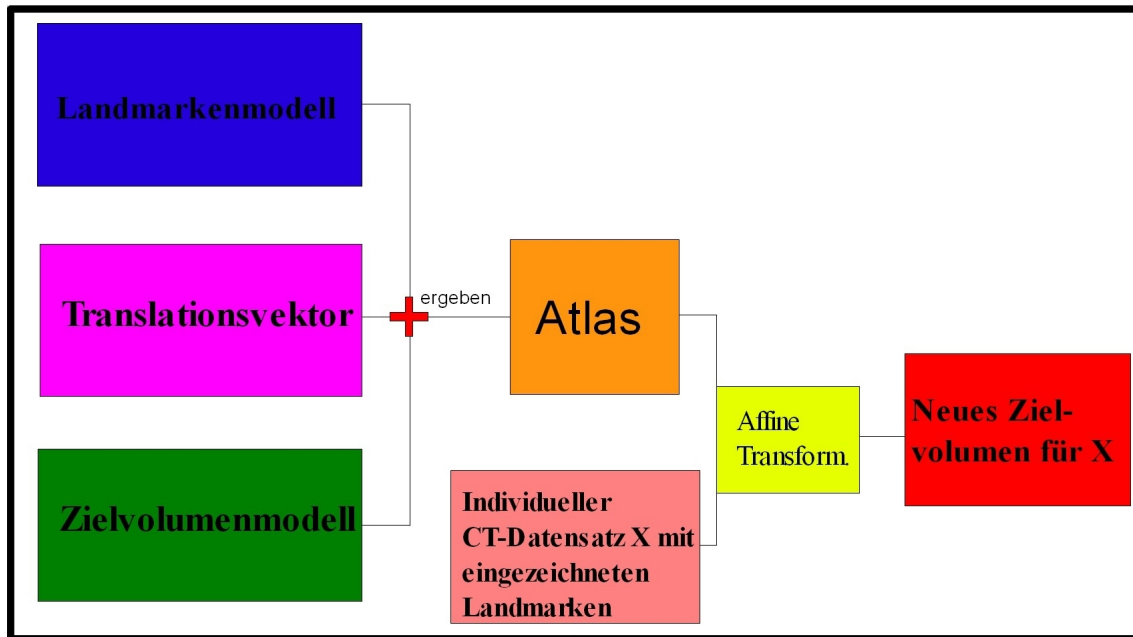


Abbildung 3.10: Atlaserzeugung und Anwendung

Das mit der Software generierte Zielvolumen für einen individuellen Datensatz kann anschließend vom Strahlentherapeuten noch manuell korrigiert werden, z.B. Ausweitung der Kontur bei bestehender konkaver oder konvexer Tumorausdehnung.

Für die Entfernung größerer Volumina aus dem generierten Zielvolumen steht innerhalb der Software das sogenannte „DEL EXT“- Tool zur Verfügung, womit konkave oder konvexe Volumina aus dem Zielvolumen über mehrere Schichten entfernt werden können. Es können also schnell Änderungen des generierten Zielvolumens, z.B. bestimmte konvexe Tumorausdehnungen oder die Herausnahme eines bestimmten Lymphknotenlevels vorgenommen werden, da die Änderung nicht in jeder einzelnen Schicht, sondern lediglich in einigen wenigen Schichten innerhalb des zu entfernenden Volumens konturiert werden muss. Hiermit können auch Volumina, bei denen bei manueller Konturierung Triangulierungsprobleme auftreten, erzeugt werden.



### 3.1.2.4 Similarity Index

Zwei Zielvolumina können mittels des Similarity-Index miteinander verglichen werden. Nach Überlagerung des Atlas auf einen individuellen CT-Datensatz kann z.B. das automatisch erzeugte Zielvolumen mit einem manuell konturierten Referenzvolumen des gleichen Patienten mittels des Similarity-Index SI (auch Ähnlichkeitsindex AI genannt) verglichen werden:

$$SI = \frac{A}{B + C - A} \times 100\%$$

A bezeichnet das gemeinsame überlappende Volumen zwischen dem manuell konturierten und dem durch den Atlas erzeugten Zielvolumen, B ist das automatisch erzeugte Volumen und C das manuell konturierte. Der Similarity-Index bildet also das Verhältnis von überlappendem zu nicht-überlappendem Volumen zwischen automatisch und manuell konturiertem Zielvolumen. In Abbildung 3.11 sind die zur Berechnung des Similarity Indices benötigten Volumina vereinfacht schematisch dargestellt.

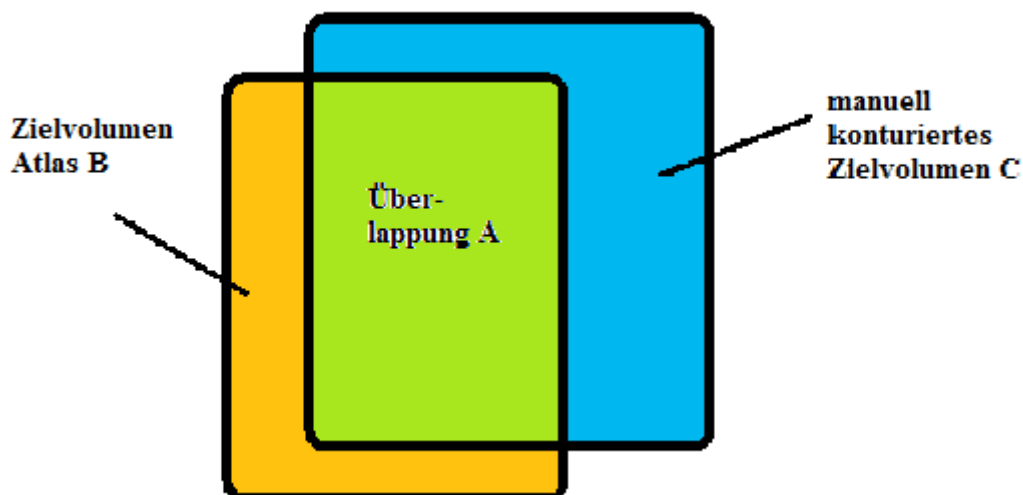


Abbildung 3.11: Vereinfachte schematische Darstellung der in der Berechnung des SI enthaltenen Volumina A,B und C

## **3.2 Definition des Referenzzielvolumens**

### **3.2.1 Auswahl der Tumorentität**

Für die Testung der klinischen Anwendung der generierten Software wurde das CTV3 der Larynxkarzinome im fortgeschrittenen Lymphknotenstadium (ab N2b-Situation) ausgewählt. Dieses Zielvolumen gewinnt in der Radioonkologie in jüngerer Zeit durch die Bestrebungen des Larynxerhaltes mittels definitiver Radiochemotherapie oder Induktionschemotherapie gefolgt von einer definitiven Radiatio bei den Chemotherapie-Respondern eine immer größere Bedeutung. Nach den AJCC Leitlinien (siehe Tabelle 1.4) beinhaltet dieses Zielvolumen neben dem Tumor bzw. der ehemaligen Tumorregion die Lymphknotenlevel II bis VI. Dadurch, dass darin Level VI enthalten ist, wird eine Triangulierungsproblematik der Software im unteren Bereich des Zielvolumens, wo ohne Einbeziehung des Level VI die einzelnen Konturenpunkte, wie in 3.1.1.3 beschrieben, zu nahe aneinander rücken würden und gegebenenfalls die Triangulation stören könnten, vermieden.

Zudem können andere Zielvolumina mit einfachen Mitteln aus diesem Zielvolumen generiert werden. Beim Nasopharynxkarzinom z.B. muss lediglich der Level VI entfernt werden, was mit dem 3D-Tool „Del-Ext“ sehr schnell möglich ist, da dieses Tool über mehrere Ebenen eine Kontur verändern kann. Darüberhinaus müsste zum Einfassen der kompletten retropharyngealen Lymphknoten sowie des Levels I das Zielvolumen nur um wenige Schichten nach kranial erweitert werden.

### **3.2.2 Auswahl von CT-Datensätzen**

Um einen "Referenz-Zielvolumenatlas" zu definieren ist es notwendig repräsentative Patienten-CT-Datensätze zu selektieren. Zum Beispiel kann ein Atlas aus n-CT-Datensätzen von Patienten mit linksseitigem Oropharynxkarzinom generiert werden. Dieser Atlas ist dementsprechend auf die Anwendung des linksseitigen Oropharynxkarzinoms beschränkt. Um eine

tumorlokalisationsbedingte Abhängigkeit zu vermeiden, wurden zunächst 10 repräsentative CT-Datensätze von Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region ausgewählt, die voroperiert waren oder bei denen ein kleiner Tumor vorlag bzw. bei denen der Tumor nicht verdrängend wuchs, so dass anschließend unabhängig von der jeweiligen Primärtumorlokalisation das Referenzzielvolumen für das Larynxkarzinom eingezeichnet werden konnte. Wurden die Patienten operiert und es war nach einer Neck dissection z.B. der M.sternocleidomastoideus einseitig nicht mehr vollständig erhalten, so erfolgte bei der Zielvolumeneinzeichnung die Orientierung jeweils an der Anatomie der Gegenseite und das jeweilige Volumen wurde symmetrisch dazu eingezeichnet. Das Konturieren der Zielvolumina in CT-Datensätze von gesunden Patienten mit regulärer Anatomie des Kopf-Hals-Bereiches war nicht realisierbar, da für die Atlaserstellung Bestrahlungsplanungs-CT-Bilder, bei denen die Patienten in der Maske fixiert sind, nötig waren.

Zudem wurde auf die Position des Patienten geachtet und diejenigen Patienten selektiert, die ihren Kopf leicht nach dorsal überstreckt hielten. In Tabelle 3.1 sind die 10 selektierten Patienten mit Tumorlokalisation sowie -stadium und evtl. bereits erfolgter operativer Therapie aufgelistet.

CT-Datensatz	Tumorentität/-stadium, evtl. Voroperation
I	Oropharynxkarzinom rechts pT2pN2cM0 CO2-chirurgische Laserresektion im rechten Oropharynxbereich und selektive Neck dissection Level II-IV rechts
II	Nasennebenhöhlenkarzinom linksseitig pT4pN2bcM0 Z.n. Oberkieferresection und selektiver Neck Dissection beidseits
III	Plattenepithelkarzinom der Haut im Kinnbereich pT1pN1cM0 Tumorexzision und selektive Neck dissection links Level I-III und modifiziert radikale Neck dissection rechts
IV	Zungenrandkarzinom pT2pN0cM0 Subtotale Zungenresektion und Resektion des linken anterioren Mundbodens, selektive Neck dissection beidseits
V	Mundbodenkarzinom pT2pN1cM0 Resektion im Bereich des Mundbodens, partielle Glossektomie linksseitig, modifiziert radikale Neck dissection links und selektive Neck dissection rechts
VI	Oropharynxkarzinom pT3pN2bcM0, enorale CO2-Laserresektion im Oro-/Hypopharynx (non-in sano)
VII	Tonsillenkarzinom cT3cN2bcM0
VIII	Hautmetastase links retro-/ infraaurikulär bei Z.n. Karzinom der linken Ohrmuschel, Z.n. subtotaler Resektion der linken Ohrmuschel und Resektion der Metastase infra-/retroaurikulär
IX	Hypopharynxkarzinom rechts cT3cN2bcM0
X	Larynxkarzinom cT2cN1cM0

*Tabelle 3.1: Patientenkollektiv der 10 ausgewählten CT-Datensätze*

Anschließend wurde gemäß den AJCC-Kriterien in diese 10 CT-Datensätze jeweils das CTV3 unter Aufsicht eines erfahrenen Strahlentherapeuten für das Larynxkarzinom im N2b- Stadium eingezeichnet.

### **3.2.3 Definiertes Referenzzielvolumen für das Larynxkarzinom im Stadium N2b**

Im Rahmen der Einführung der IMRT bei Kopf-Hals-Tumoren in der Radioonkologischen Abteilung der Universitätsklinik Marburg wurde ein Referenzzielvolumenmodell nach den Empfehlungen der AJCC (siehe Tabelle 1.4) und mit Hilfe der radiologisch definierten Grenzen der einzelnen Level (wie in Tabelle 1.3 gezeigt) erstellt und dieses Volumen auf definierten Ebenen im CT-Datensatz dargestellt. Dieses Zielvolumen enthält die Level II-VI und erstreckt sich vom Sternumoberrand (Unterrand Level VI) bis zum Atlas (Oberrand Level II). Zudem wurde der Pharynx bis auf Höhe C1 mit ins Zielvolumen genommen, da bei Reklination des Kopfes die Epiglottis häufig bis auf Höhe C2 reicht. Die retropharyngealen Lymphknoten wurden ebenfalls bis zur oberen Feldgrenze miterfasst, da bei Einschluss von Level II technisch keine Möglichkeit besteht, dass diese Lymphknotenregion aus dem Bestrahlungsvolumen herausgenommen wird und zudem bei im Verlauf auftretender Metastasierung in diesem inoperablem retropharyngealem Bereich kein sinnvoller Anschluss eines Bestrahlungsfeldes erreicht werden könnte. Eine Schulung der Mitarbeiter zur Optimierung der Zielvolumendefinition bei Kopf-Hals-Karzinomen in Anbetracht der IMRT wurde durchgeführt. Im Folgenden sind Konturen des definierten Zielvolumens exemplarisch auf definierten Höhen dargestellt.

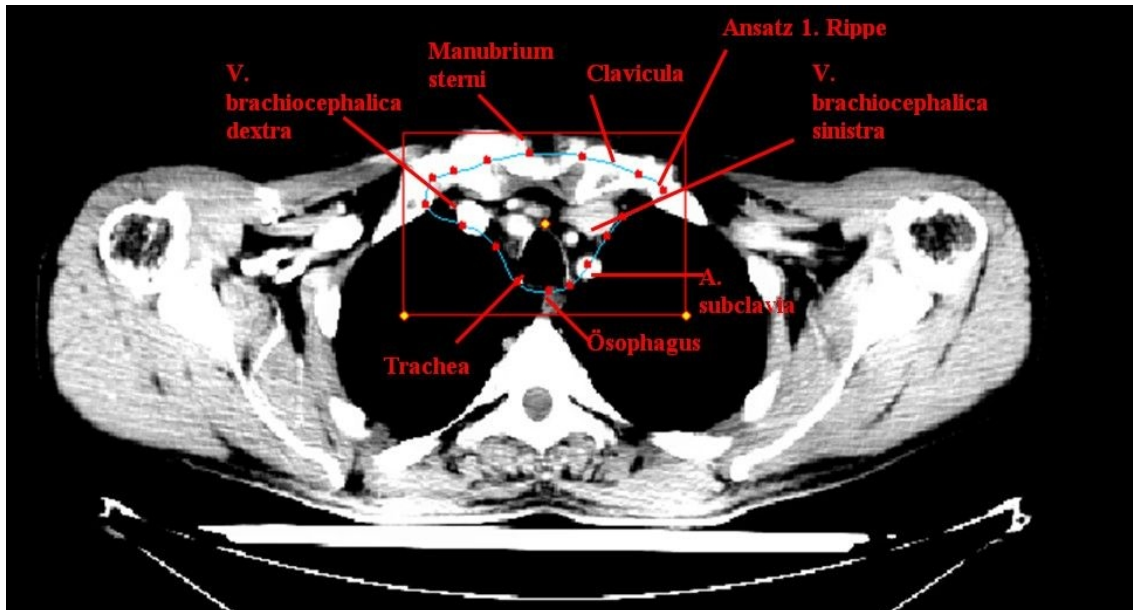


Abbildung 3.12: Zielvolumenkontur mit definierten anatomischen Grenzen auf Höhe des Oberrandes des Manubrium sterni (= Landmarke 1)

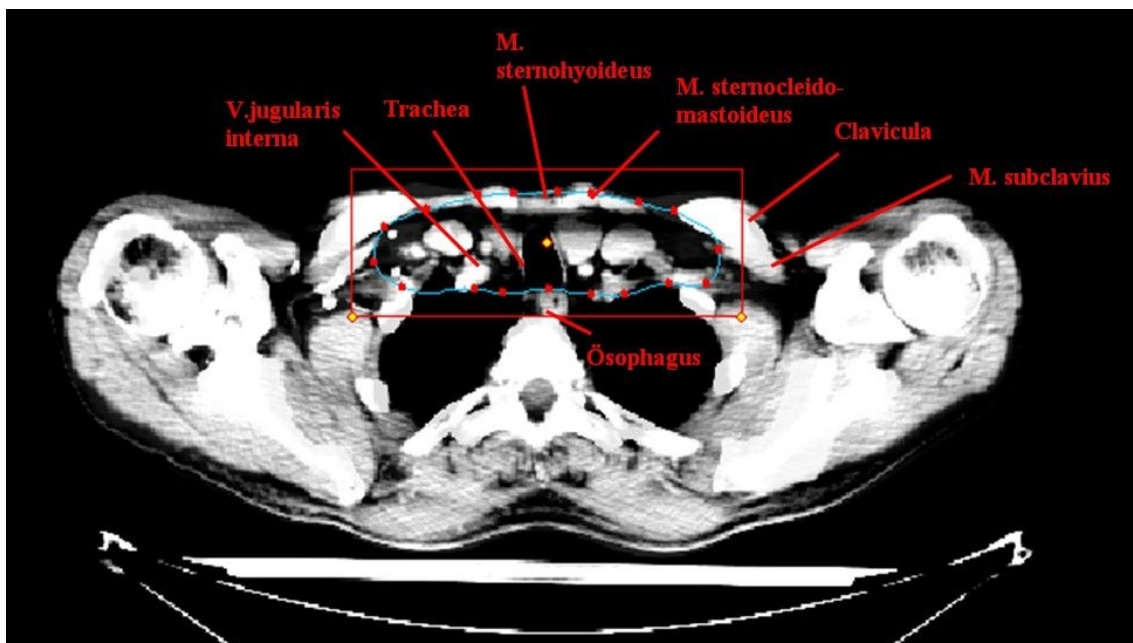


Abbildung 3.13: Zielvolumenkontur mit definierten anatomischen Grenzen auf Höhe des Abganges der 3. Rippe

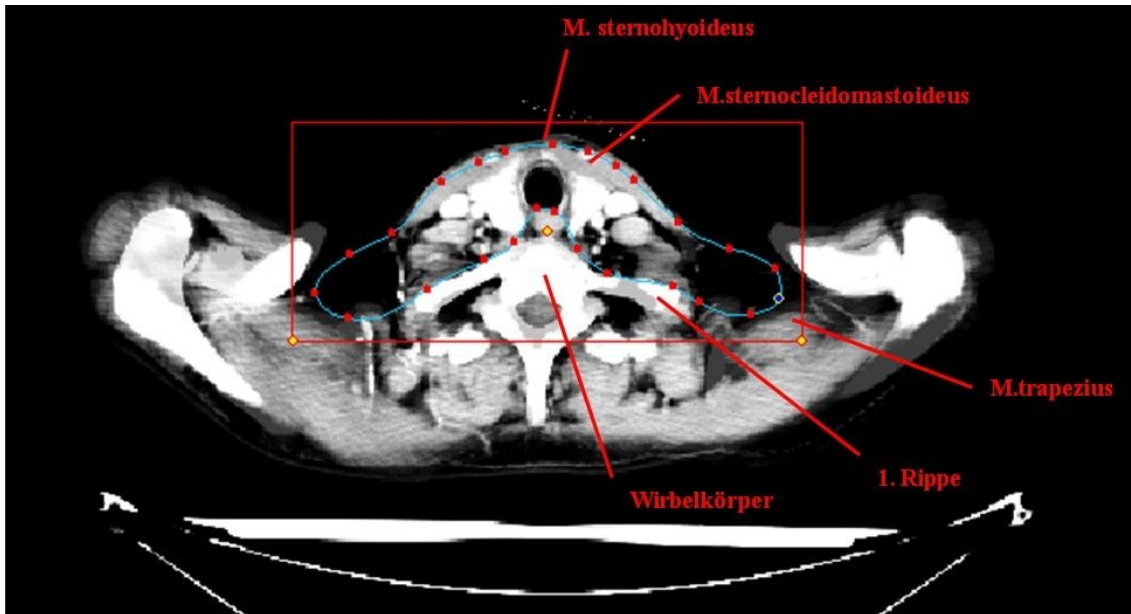


Abbildung 3.14: Zielvolumenkontur mit definierten anatomischen Grenzen auf Höhe des Ursprungs der 1. Rippe

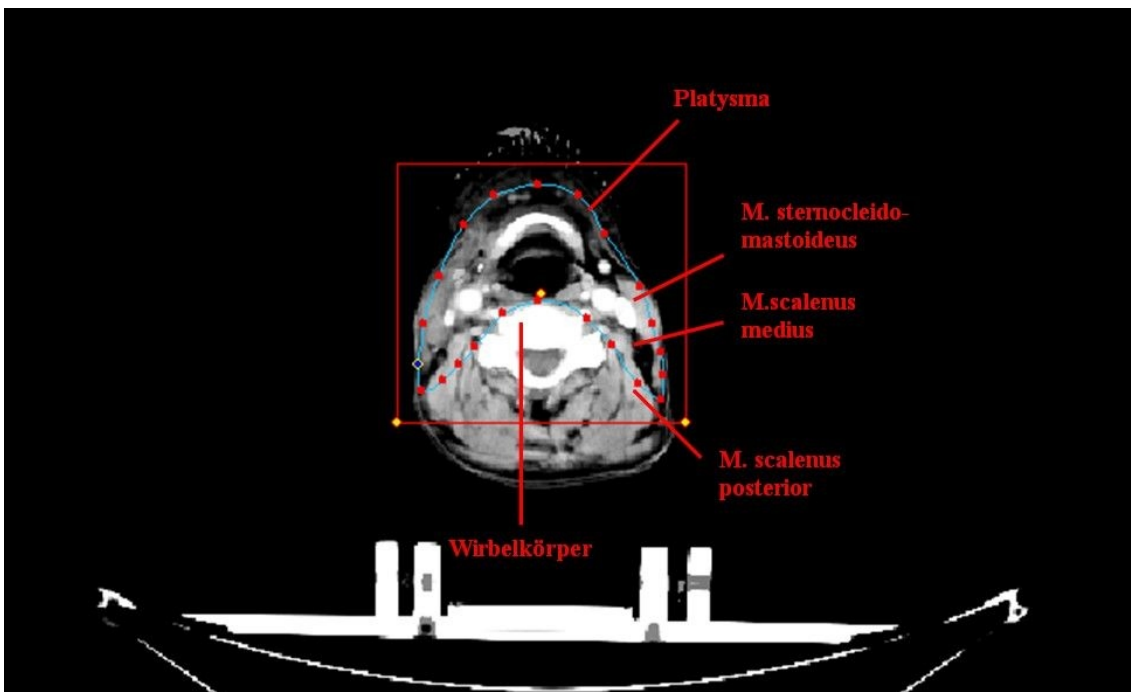


Abbildung 3.15: Zielvolumenkontur mit definierten anatomischen Grenzen auf Höhe des Os hyoideum

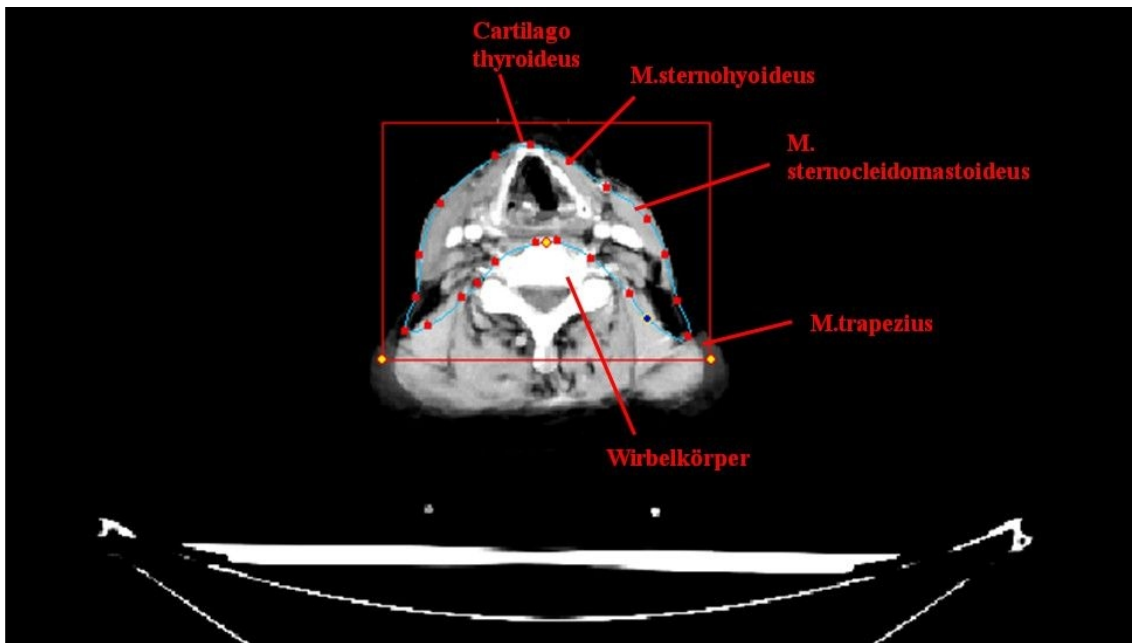


Abbildung 3.16: Zielvolumenkontur mit definierten anatomischen Grenzen auf Höhe des Cartilago thyroideus

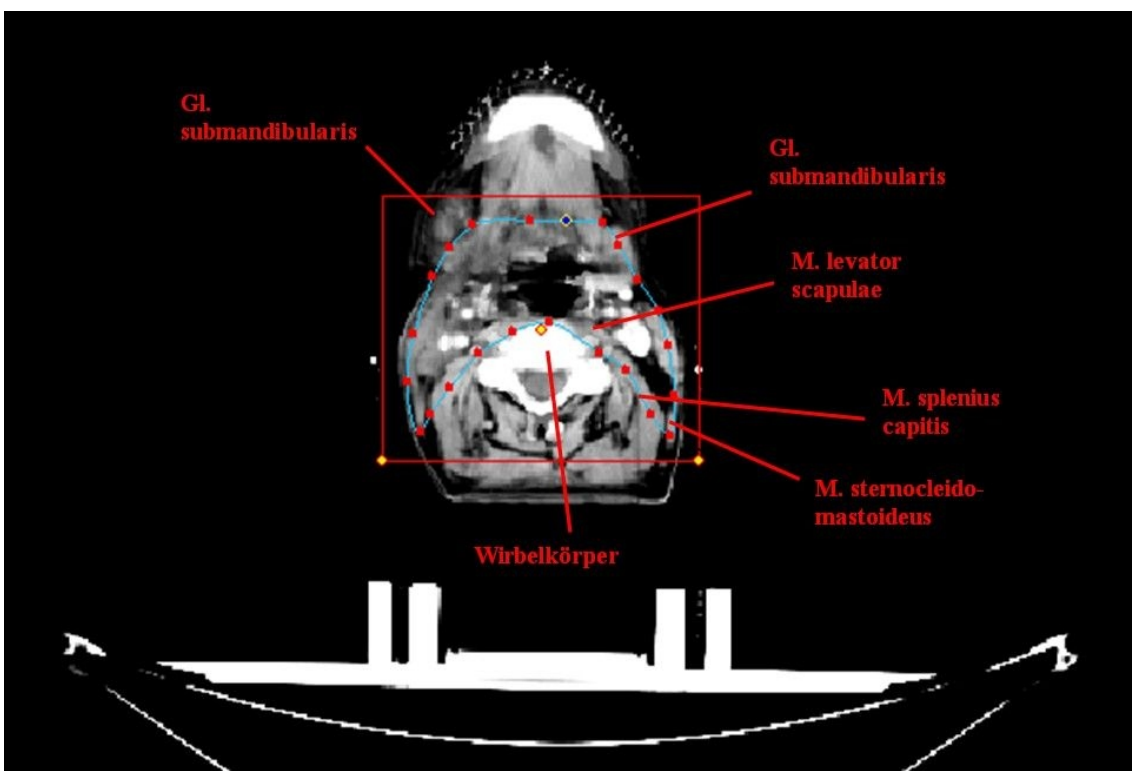


Abbildung 3.17: Zielvolumenkontur mit definierten anatomischen Grenzen auf Höhe des Unterrandes der Mandibula



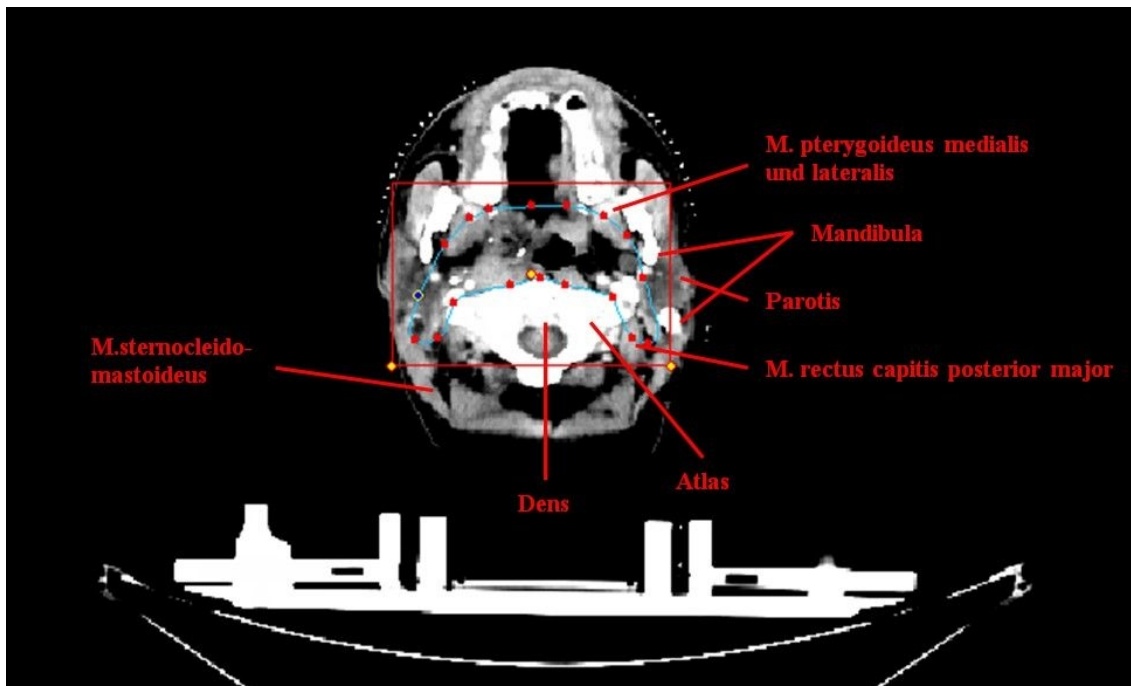


Abbildung 3.18: Zielvolumenkontur mit definierten anatomischen Grenzen auf Höhe des Atlas

### 3.2.4 Landmarken-Definition für die automatische Zielvolumengenerierung des Larynxkarzinoms

Bei der Zielvolumendefinition orientiert sich der Strahlentherapeut an anatomischen Landmarken. Diese entsprechen in der Regel den anatomischen Grenzstrukturen, die die zuvor beschriebenen Lymphknotenstationen (Level I – VI) definieren. Diese Landmarken haben sich in der Klinik bewährt, da sie die individuelle relevante Anatomie des Lymphabflusses des Patienten repräsentieren.

Daher wurden für die Landmarken-Bestimmung zunächst reproduzierbare Ebenen im Bereich des Zielvolumens ausgewählt. Diese Ebenen wurden auf Höhe des Abgangs der V. subclavia sowie auf Höhe der ersten Rippe, des Cartilago cricoidea, des Os hyoideum sowie des Wirbelkörpers C2 (Axis) und C1 (Atlas) definiert. Während die unterste (Abgang V. subclavia) und die oberste (Höhe C1) Schicht des Zielvolumens komplett eingezeichnet werden

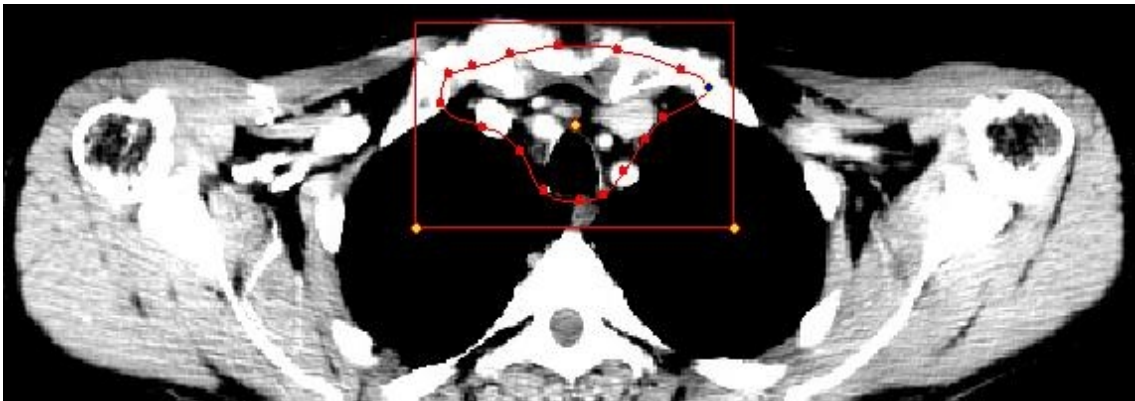
müssen und deren Schwerpunkt jeweils als eine Landmarke zählt, wurden innerhalb der anderen Ebenen unter Berücksichtigung der in der Praxis bewährten Zielvolumenleitstrukturen anatomische Punkte bzw. Strukturen mit hohem Wiedererkennungswert als Landmarken definiert (Tabelle 3.2). Es wurde darauf geachtet, dass die Landmarken eine geringe anatomische Variabilität aufweisen (z.B. eignet sich die Schilddrüse aufgrund der starken Größenvarianz sowie der relativ hohen Resektionsrate in der Bevölkerung nicht als Landmarke). Zudem sollte das Landkartenmuster den individuellen körperlichen Habitus des jeweiligen Patienten abbilden.

Als schnell detektierbare Landmarken wurden folgende anatomische Strukturen in den jeweiligen definierten Ebenen ausgewählt:

Ebenen	Landmarken	Korrelat
Oberrand Manubrium sterni (Unterste Schicht)	Komplette Kontur	Kaudale Grenze von Level VI
Höhe des Abganges der ersten Rippe	Wirbelsäule Vorderkante (mittig)	Mediale Grenze Level V
	Level 5 rechts (mittig)	
	Level 5 links (mittig)	
	Musculus sternocleidomastoideus rechts anterior mittig	Anteriore Grenze Level IV
	Musculus sternocleidomastoideus links anterior mittig	Anteriore Grenze Level IV
Höhe Cartilago cricoidea	Vorderkante Musculus trapezius rechts mittig	Posteriore Grenze Level V
	Vorderkante Musculus trapezius links mittig	Posteriore grenze Level V
	Ventrale Spitze des Platysmas	Anteriore Grenze Level VI
Höhe Os hyoideum	Posteriore Spitze des Musculus sternocleidomastoideus rechts	Posteriore Grenze Level II
	Posteriore Spitze d. Musculus sternocleidomastoideus links	Posteriore Grenze Level II
	Ventrale Spitze des Os hyoideum	Kraniale Grenze Level III Kaudale Grenze Level II
Höhe Wirbelkörper C2	Processus transversus axis rechts	Mediale Grenze Level II
	Processus transversus axis links	Mediale grenze Level II
	Zungengrund mittig	
C1 (Oberste Schicht)	Komplette Kontur	Kraniale Grenze Level II

Tabelle 3.2: Definierte Landmarken für das Larynxkarzinom im N2b-Stadium

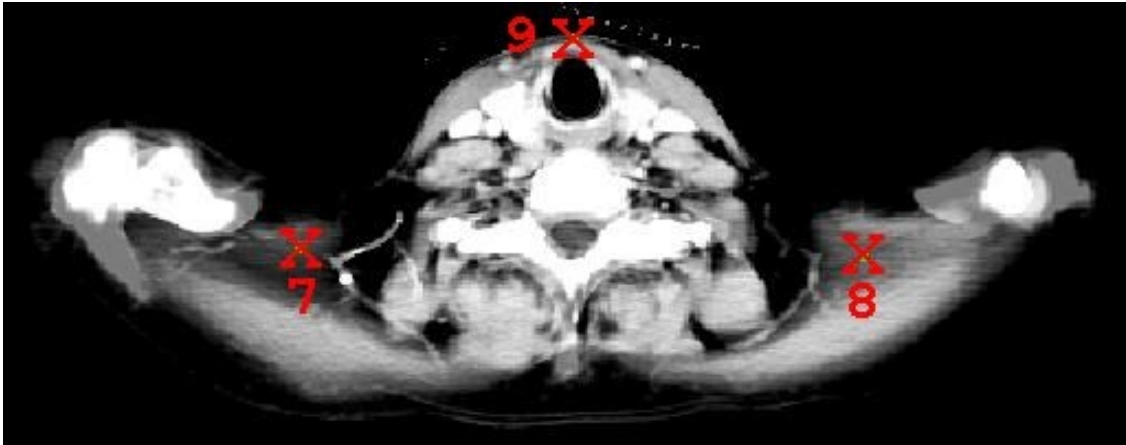
Im Folgenden (Abbildung 3.19 bis Abbildung 3.24) sind die Landmarken beispielhaft in einem CT-Datensatz auf jeder der definierten Ebenen gezeigt. Zur Demonstration der Reproduzierbarkeit der ausgewählten Landmarken sind im Anhang die Landmarken in einem anderen CT-Datensatz dargestellt (siehe S.122 Abbildung Anhang 1-6).



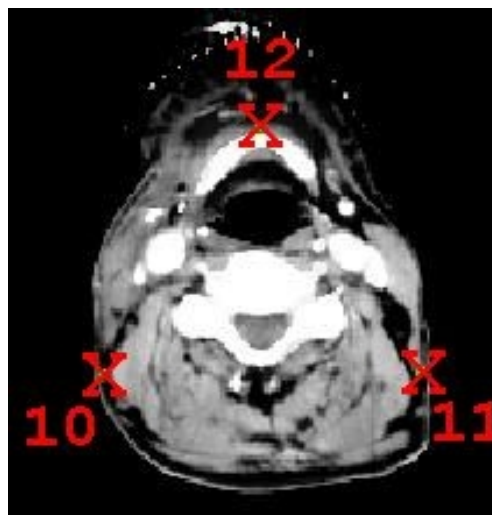
*Abbildung 3.19: Unterste Schicht, deren Schwerpunkt als eine Landmarke definiert ist, am Oberrand des Manubrium sterni*



*Abbildung 3.20: Landmarken auf Höhe des Abganges der ersten Rippe:  
Wirbelkörper Vorderkante (2) , Level 5 rechts (3) /links (4)  
mittig sowie M. sternocleidomastoideus rechts (5) /links (6)  
anterior mittig*



*Abbildung 3.21: Landmarken auf Höhe des Cartilago cricoidea: Vorderkante M.trapezius rechts (7) /links (8) mittig und ventrale Spitze des Platysmas (9)*



*Abbildung 3.22: Landmarken auf Höhe des Os hyoideum: Posteriore Spitze des M. sternocleidomastoideus rechts (10) /links (11) und ventrale Spitze Os hyoideum (12)*

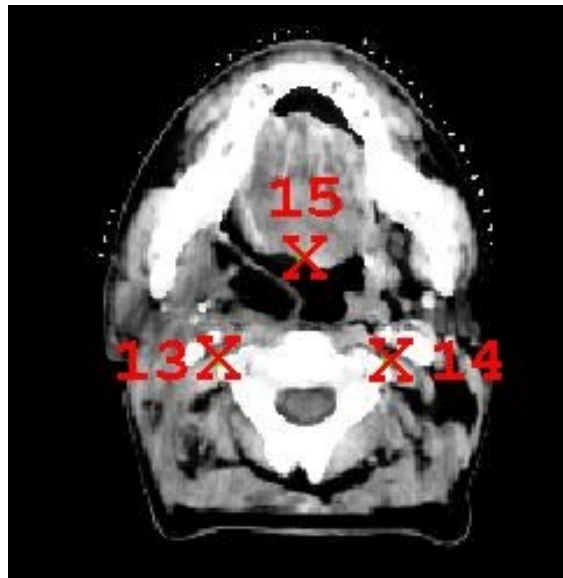


Abbildung 3.23: Landmarken auf Höhe von C2: Processus transversus axis rechts (13) /links (14) sowie Zungengrund mittig (15)

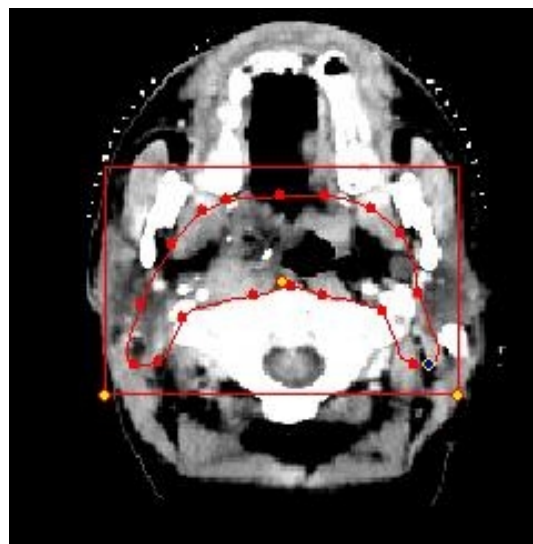


Abbildung 3.24: Oberste Schicht des Zielvolumens auf Höhe des Atlas (C1), wobei der Schwerpunkt der kompletten Kontur als Landmarke definiert ist (=Landmarke 16).

## 3.3 Durchgeführte Versuche

### 3.3.1 Evaluation der Landmarken

Vor Testung der klinischen Anwendung der Software zur semiautomatischen Zielvolumengenerierung, war es das Ziel optimale Landmarken, mit denen eine möglichst große Übereinstimmung, gemessen als Similarity Index, zwischen automatisch und manuell konturiertem Referenzvolumen, erreicht wird, zu finden.

Zudem wurde getestet mit wie vielen Landmarken ein möglichst hoher Similarity-Index erzielt werden kann. Hierfür wurde in der Software ein zusätzliches Tool geschaffen, welches die Anzahl an Kombinationsmöglichkeiten von (n-x)- Landmarken von n-Landmarken berechnet und anschließend testet.

Dabei wurde von einer bestimmten Anzahl an CT-Datensätzen jeweils ein Landmarkenmodell aus den (n-x)-Landmarkenkombinationen gebildet und anschließend wurde aus jedem Modell und aus dem Konturenmodell für alle Kombinationsmöglichkeiten ein Atlas gebildet. Dieser Atlas wurde dann auf einen individuellen CT-Datensatz eines Patienten, in welchen (n-x)-Landmarken eingezeichnet waren, mittels affiner Transformation überlagert.

Es ist zu erwähnen, dass die unterste und oberste Landmarke als konstant angesehen wurden und nicht in die Reduktionsversuche eingingen, da durch sie die präzise Längenausdehnung des Zielvolumens in kraniokaudaler Richtung bei der automatischen Generierung sichergestellt wird.

Die Anzahl der möglichen Kombinationen wurde vor der Testung mit Hilfe der Formel

$$K = \frac{n!}{(n-x)! \times x!}$$

berechnet, um eine akzeptable Anzahl an Kombinationsmöglichkeiten K zu finden, wobei n als die Anzahl der variablen Landmarken und x als die Anzahl der Landmarken, die entfernt werden sollen, definiert ist.

Da die oberste und unterste Schicht immer vorhanden sein müssen und somit

nicht in die Kombinationsvariationen mit einberechnet wurden, wurden die Kombinationen von N-2-Landmarken berechnet. Möchte man z.B. 3 von den 16 Landmarken herausnehmen und davon die unterschiedlichen Kombinationsmöglichkeiten berechnen, so bleiben die obere und untere Schicht immer vorhanden und jeweils 11 von den 14 variablen Landmarken werden kombiniert .

Zunächst wurden die 16 definierten Landmarken systematisch um 4, 3, 2 und 1 Landmarke(n) reduziert, wobei jeweils 1001, 364, 91 und 14 Kombinationsmöglichkeiten und eine jeweilige Rechenzeit von ca 29 Stunden, 10 Stunden, 2,5 Stunden und 20 Minuten resultierte. Auf eine Reduktion um 5 Landmarken wurde verzichtet, da hierbei 2002 Kombinationen möglich wären und die Dauer für die Berechnung für jeden der 10 CT-Datensätze bei etwa 2,5 Tagen liegen würde. Damit ergäbe sich eine Gesamtrechenzeit von 25 Tagen für eine klinisch wenig sinnvolle Fragestellung, da es schwierig vorstellbar ist, dass komplexe Zielvolumina, wie sie in der Kopf - Hals - Region vorkommen, mit 9 variablen Landmarken registriert werden können.

Zur Testung wurden die 10 vorgestellten CT-Datensätze verwendet. Mit den reduzierten Landmarkenmodellen und neun von zehn Konturendatensätzen wurde ein Atlas gebildet. Mit diesem Atlas wurde beim zehnten nicht im Atlas enthaltenen CT-Datensatz ein automatisches Zielvolumen generiert. Anhand des Similarity Index erfolgte die Evaluation der auf diese Weise automatisch generierten Zielvolumina mit reduzierter Landmarkenanzahl im Vergleich zu den erzeugten Volumina mit 16 Landmarken.

Ein weiteres Qualitätsmerkmal bestand in der Homogenität der einzelnen Similarity Indices zwischen den 10 CT-Datensätzen, d.h. die Differenz zwischen minimalem und maximalem Similarity Index innerhalb einer Kombinationsmöglichkeit sollte bei den 10 ausgewählten Datensätzen möglichst gering sein. Würde man nämlich nur den durchschnittlichen Similarity Index betrachten, so könnte es sein, dass der Similarity Index bei einem CT-Datensatz z.B. bei 95% und bei einem anderen hingegen nur bei 55% liegen würde. Insgesamt sollte aber möglichst wenig Differenz zwischen den einzelnen Similarity Indices bestehen, damit der Atlas auf ein möglichst großes Patientenspektrum angewendet werden kann. Eine Ergebnistabelle für die



Kombinationsmöglichkeit von 16-1 Landmarken befindet sich im Anhang (s. S126) und die restlichen Ergebnistabellen sind auf CD-Rom beigelegt.

Desweiteren sollte die Kombination klinisch sinnvoll sein, da es z.B. aus klinischer Sicht nicht sinnvoll erscheint in einer definierten Ebene Landmarken, die symmetrisch beidseits (wie z.B. der M. sternocleidomastoideus) definiert wurden, nur auf einer Seite zu markieren. Dies würde in der klinischen Praxis eine große Fehlerquelle (durch Seitenverwechslung) darstellen. In der Auswertung der Landmarkentestung wurden daher nur die klinisch sinnvollen Kombinationen, welche durch Sichtung aller Kombinationsmöglichkeiten in der Konfigurationsdatei selektiert wurden, berücksichtigt. Im Anhang ist exemplarisch die Konfigurationsdatei (s. Seite 124) von 16-1-Landmarkenkombination dargestellt. In Abbildung 3.25 ist beispielhaft eine klinisch nicht sinnvolle und in Abbildung 3.26 eine klinische sinnvolle Kombinationsmöglichkeit der Landmarken aufgezeigt.



*Abbildung 3.25: Nicht Sinnvoll*



*Abbildung 3.26: Sinnvoll*

Anschließend wurden die generierten Konturen der jeweiligen sinnvollen Kombinationsmöglichkeiten mit den besten durchschnittlichen Similarity Indices klinisch beurteilt werden. Hierzu wurden in den 10 CT-Datensätzen das jeweils automatisch generierte Zielvolumen im Vergleich zum definierten Referenzvolumen von einem erfahrenen Strahlentherapeuten begutachtet. Sind an bestimmten Stellen große Abweichungen aufgefallen, wurden diese Differenzen zwischen den einzelnen Volumina durch Ausmessen der Streckendifferenz nach lateral, anterior und posterior quantifiziert. Hierbei wurde unabhängig von der Richtung der Konturenabweichung der Absolutwert der Streckendifferenz angegeben. Beim Auftreten starker bzw. regelmäßiger Abweichungen über alle Datensätze vom Referenz-Zielvolumen, wurde eine Definition zusätzlicher Landmarken durchgeführt.

### 3.3.2 Evaluation der Anwendung einer semiautomatischen Atlas-basierten Zielvolumengenerierung

Zur Prüfung der klinischen Relevanz bzw. Anwendbarkeit der Software wurden 2 weitere CT-Datensätze nach den in 3.2.2. genannten Kriterien ausgewählt (siehe Tabelle 3.3).

CT-Datensatz	Tumorentität/-stadium, evtl. Voroperation
1	Oropharynxkarzinom cT4cN2bcM0
2	Knochenmetastase des linken Unterkiefers bei NSCLC

*Tabelle 3.3: CT-Datensätze zur Durchführung der klinischen Testung*

Es wurde von 5 erfahrenen Radioonkologen ein Zielvolumen für das Larynxkarzinom im Stadium N2B in diese 2 CT-Datensätze eingezeichnet, wobei in einem CT-Schichtabstand von 5 mm jeweils eine Kontur gesetzt wurde. Zudem haben die Einzeichner die zuvor optimierten Landmarken in den Datensätzen markiert. Das Zielvolumen wurde anschließend automatisch mittels affiner Transformation des „Referenz-Atlas“ auf die markierten Landmarken, generiert. Danach wurde das automatisch erstellte Volumen von den Einzeichnern korrigiert, so dass ein semiautomatisches Zielvolumen resultierte. Es wurde jeweils der SI von automatisch generiertem sowie semiautomatisch generiertem und dem manuell eingezeichnetem Volumen im Vergleich zum Referenzvolumen ermittelt.

Zudem wurde jeweils die Variation der Similarity Indices bei manueller und semiautomatischer Zielvolumenerzeugung zwischen den einzelnen Einzeichnern untersucht, um eine Aussage über die Interobserver-Variabilität zu treffen.

Darüberhinaus wurde die Zeit der jeweiligen Art der Zielvolumenerzeugung gemessen, wobei sich die Zeit für die semiautomatische Konturierung aus der Zeit der automatischen Konturierung plus der für die individuelle Konturenanpassung benötigten Zeit zusammensetzte.

### 3.3.3 Statistische Auswertung

Mittels des Friedman-Testes, bei dem es sich um ein nicht-parametrisches Testverfahren handelt, wurde untersucht, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Similarity Indices der einzelnen Verfahren der Zielvolumenerzeugung besteht, wobei das Signifikanzniveau  $p$  bei 0,05 liegt. Voraussetzung für diesen Test ist die Tatsache, dass die Werte zwischen den Stichproben gepaart und innerhalb der Stichproben unabhängig voneinander sind. Die unterschiedlichen Zielvolumengenerierungsverfahren (manuell, automatisch, semiautomatisch) entsprechen hier jeweils einer Stichprobe. Mit dem Friedman-Test wurde die Nullhypothese, nämlich dass die Verteilungen zwischen den einzelnen Stichproben gleich sind, untersucht. Zunächst wurde eine allgemeine Aussage getroffen, ob die Nullhypothese aufrechterhalten werden muss oder nicht. Anschließend erfolgte der paarweise Vergleich der SI-Werte zwischen manueller, automatischer und semiautomatischer Technik, wobei jeweils die einzelnen Stichproben bei jedem paarweisen Vergleich vom kleinsten bis zum größten Wert sortiert wurden und anschließend Ränge erhielten. Der höchste Rang (in diesem Fall 3) repräsentiert die beste und der niedrigste Rang (hier 1) die schlechteste Stichprobe.

Die Zeitdauer zur Generierung der einzelnen Zielvolumina wurde nicht mittels der beschriebenen statistischen Verfahren untersucht, da in der klinischen Praxis lediglich absolute Werte der Zeitdauer von Interesse sind.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Landmarkenoptimierung

#### 4.1.1 Landmarkenselektion durch Reduktion

Zunächst wurden die gesamten 16 Landmarken des Landmarkensatzes I getestet, wobei mit jeweils 9 CT-Datensätzen ein Atlas gebildet und auf den nicht im Atlas enthaltenen 10. Datensatz überlagert wurde. Anschließend wurde das automatisch erstellte Zielvolumen mit dem manuell konturierten Referenzvolumen verglichen.

Hierbei zeigt sich ein durchschnittlicher Similarity Index von 73%. Die Differenz zwischen maximalem (84%) und minimalem (58%) Similarity Index liegt bei 26 % (vgl. Abbildung 4.1).

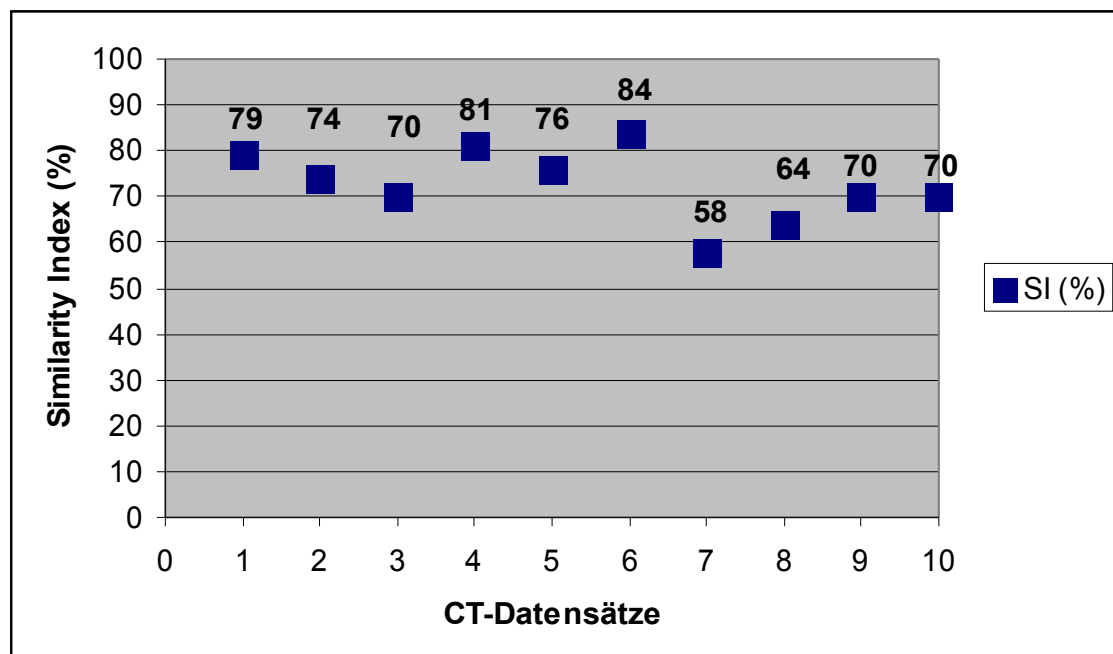


Abbildung 4.1: Similarity Indices der jeweiligen CT-Datensätze bei Zielvolumengenerierung mit den 16 Landmarken des Landmarkensatzes I im Vergleich zum manuell konturierten Referenzvolumen

Anschließend wurden die 16 Landmarken systematisch um 4, 3, 2 und 1 Landmarke(n) reduziert. In Tabelle 4.1 sind die Anzahlen aller möglichen Landmarkenkombinationen sowie die enthaltenen klinisch sinnvollen Landmarkenkombinationen der verschiedenen Reduktionsvarianten dargestellt.

	<b>16-1 LM</b>	<b>16-2 LM</b>	<b>16-3 LM</b>	<b>16-4 LM</b>
<b>Kombinations- möglichkeiten (gesamt)</b>	14	91	364	1001
<b>Anzahl der klinisch sinnvollen Kombinationen</b>	4	11	24	41

*Tabelle 4.1: Anzahl der gesamten und klinisch sinnvollen  
Kombinationsmöglichkeiten bei Reduktion von 16-n-Landmarken*

In Abbildung 4.2 sind der jeweils durchschnittliche maximale, minimale und mediane Similarity Index der einzelnen klinisch sinnvollen Landmarkenkombinationen bei den jeweiligen 16-x- Reduktionsvarianten dargestellt. In Abbildung 4.3 ist zudem die minimale, maximale und mediane Differenz zwischen höchstem und niedrigstem SI der jeweiligen Landmarkenkombinationsmöglichkeiten abgebildet. Es wird deutlich, dass einzelne Similarity Indices einer Kombinationsmöglichkeit besser sind als bei der Zielvolumengenerierung mittels allen 16 Landmarken. Zudem ist zu sehen, dass bei zunehmender Landmarken-Reduktion die Ergebnisse einer stärkeren Streuung unterliegen. Außerdem zeigen einzelne Kombinationen eine stärkere Homogenität der Similarity Indices innerhalb der 10 CT-Datensätze als bei Zielvolumenerzeugung mit allen 16 Landmarken.

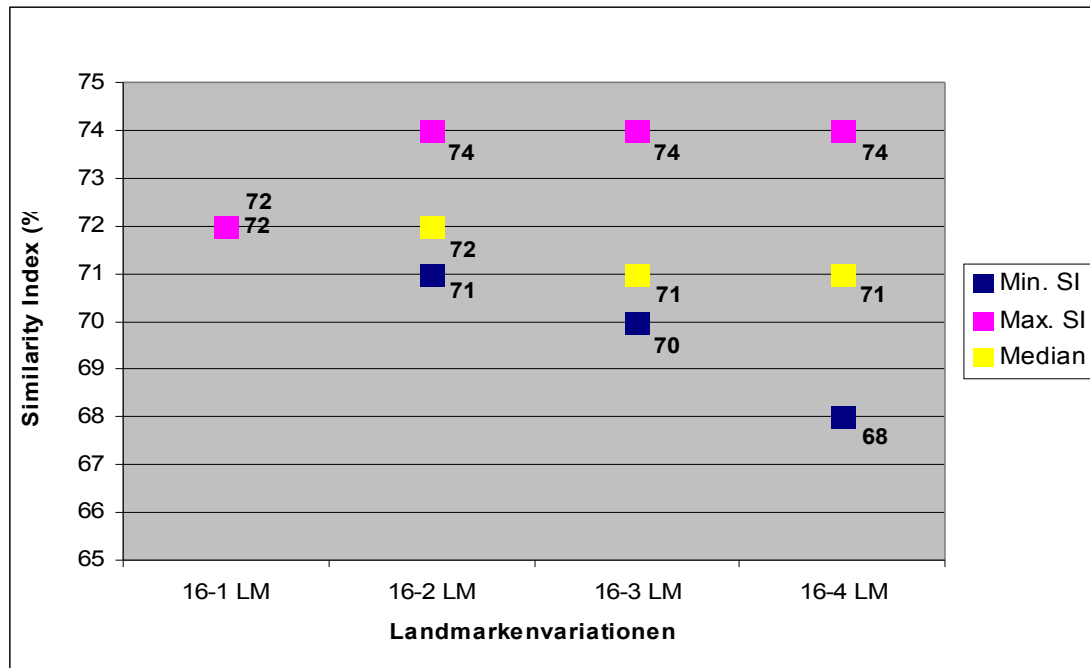


Abbildung 4.2: Durchschnittlich maximaler, minimaler und medianer Similarity Index der einzelnen klinisch sinnvollen Landmarkenkombinationen bei den unterschiedlichen 16-n-Landmarkenvariationen

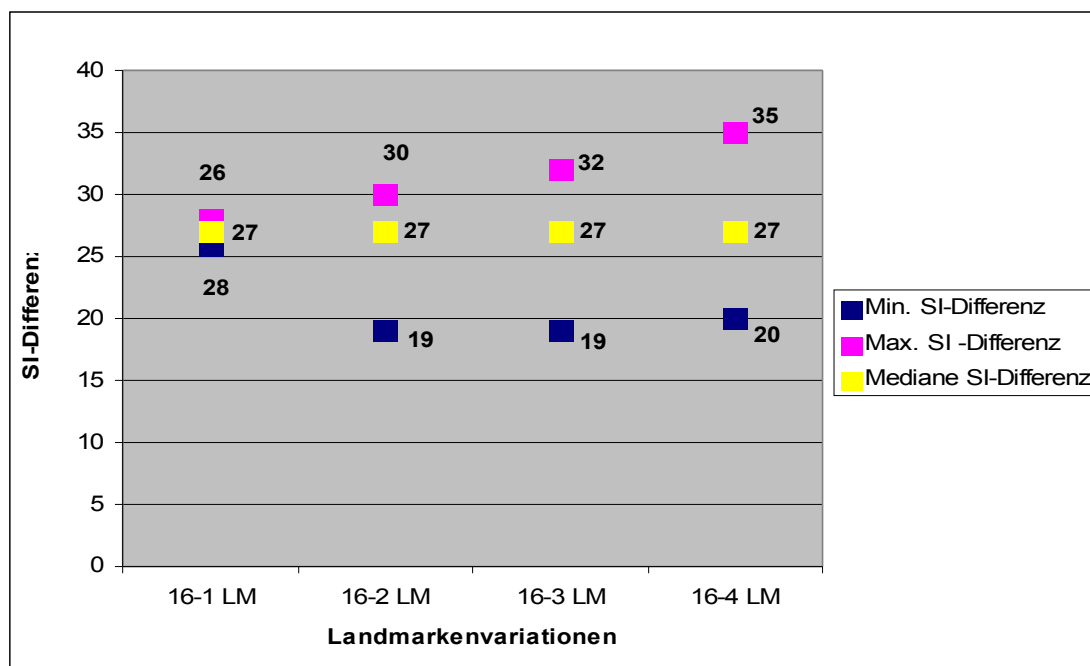


Abbildung 4.3: Maximale, minimale und mediane Differenz zwischen niedrigstem und höchstem Similarity Index der jeweiligen sinnvollen Landmarkenkombinationen der unterschiedlichen 16-n-Landmarkenvariationen

In Tabelle 4.2 sind die jeweils beste Landmarkenkombination der jeweiligen Reduktionsvariante abgebildet.

	<b>16-1 LM</b>	<b>16-2 LM</b>	<b>16-3 LM</b>	<b>16-4 LM</b>
<b>Durchschnittlicher SI (%)</b>	72	74	74	74
<b>Differenz zwischen min. und max. SI</b>	26	19	19	20

*Tabelle 4.2: Beste Landmarkenkombination der jeweiligen Variationen bei Reduktion des Landmarkendatensatzes I um 16-n-Landmarken*

Es zeigt sich, dass bei der Kombinationsmöglichkeit bei 16-3-Landmarken mit einem durchschnittlichen SI von 74% und einer Differenz zwischen höchstem und niedrigstem SI von 19% , die 3 Landmarken auf Höhe des Cartilago cricoidea wegfallen und sich somit auch die zuvor definierten Landmarkenebenen auf nun 5 reduzieren.

Diese Kombination stellt die beste der klinisch sinnvollen Kombinationsmöglichkeiten dar, da sie einen besseren durchschnittlichen Similarity Index und eine größere Homogenität der einzelnen Similarity Indices aufweist als bei der Zielvolumengenerierung mittels allen 16 Landmarken (vgl. Abbildung 4.1).

Die 13 Landmarken wurden im Anschluss systematisch um weitere 4, 3, und 2 Landmarken reduziert, um zu evaluieren, ob eine weitere Reduktion zu einer zusätzlichen Ergebnisverbesserung führt. Auf die Reduktion um 1 Landmarke wurde verzichtet, da die daraus resultierenden Kombinationen bereits in 16-4 Landmarkenvariationen enthalten sind.

Die einzelnen Kombinationsmöglichkeiten und die darin enthaltenen klinisch sinnvollen Varianten sind in Tabelle 4.3 dargestellt.

	<b>13-2 LM</b>	<b>13-3 LM</b>	<b>13-4 LM</b>
<b>Kombinationsmöglichkeiten</b>	55	165	330
<b>Anzahl der klinisch sinnvolle Kombinationen</b>	7	13	18

*Tabelle 4.3: Anzahl der gesamten und klinisch sinnvollen Kombinationsmöglichkeiten bei Reduktion von 13-n-Landmarken*

In Abbildung 4.4 sind wieder der jeweils minimale, maximale und mediane Similarity-Index der klinisch sinnvollen Kombinationen der einzelnen Reduktionsmöglichkeiten gezeigt und in Abbildung 4.5 die minimale, maximale und mediane Spannweite der Similarity Indices innerhalb der 10 CT-Datensätze einer sinnvollen Landmarkenkombination. Es zeigt sich, dass durch weitere Reduktion der 13 Landmarken eine weitere Verbesserung einzelner durchschnittlicher SI-Werte und eine Minimierung der Differenz zwischen minimalen und maximalen SI erreicht werden kann, wobei sich bei Reduktion um 2 Landmarken ein maximaler durchschnittlicher Similarity Index von 76% ergibt. Dies kann durch weitere Reduktion der 13 Landmarken nicht erreicht werden.

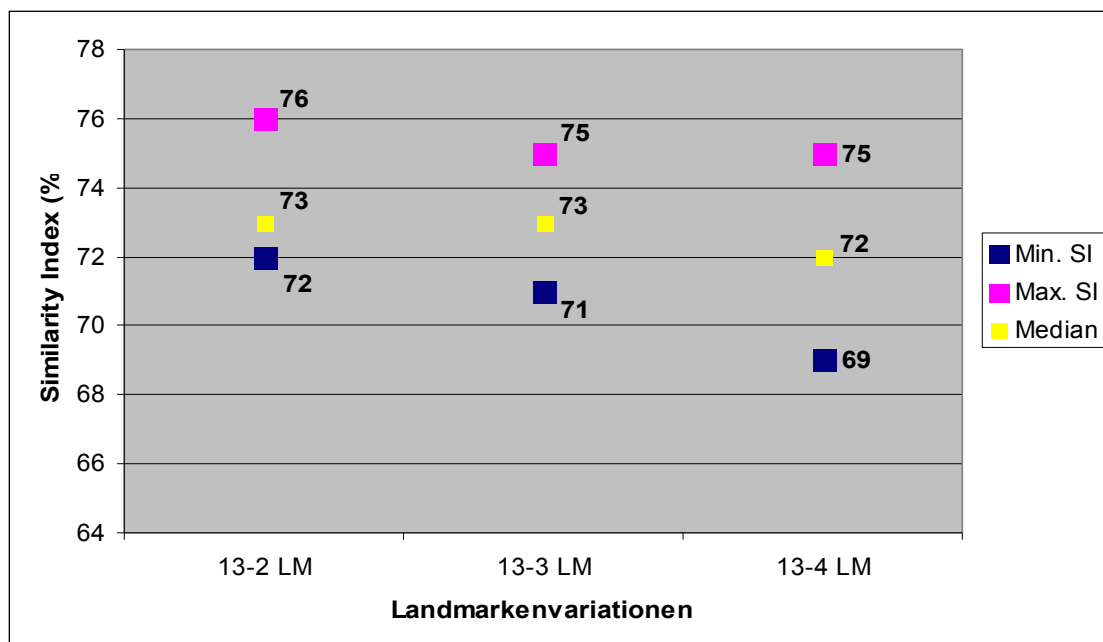


Abbildung 4.4: Durchschnittlich maximaler, minimaler und medianer Similarity Index der einzelnen klinisch sinnvollen Landmarkenkombinationen bei den unterschiedlichen 13-n-Landmarkenvariationen



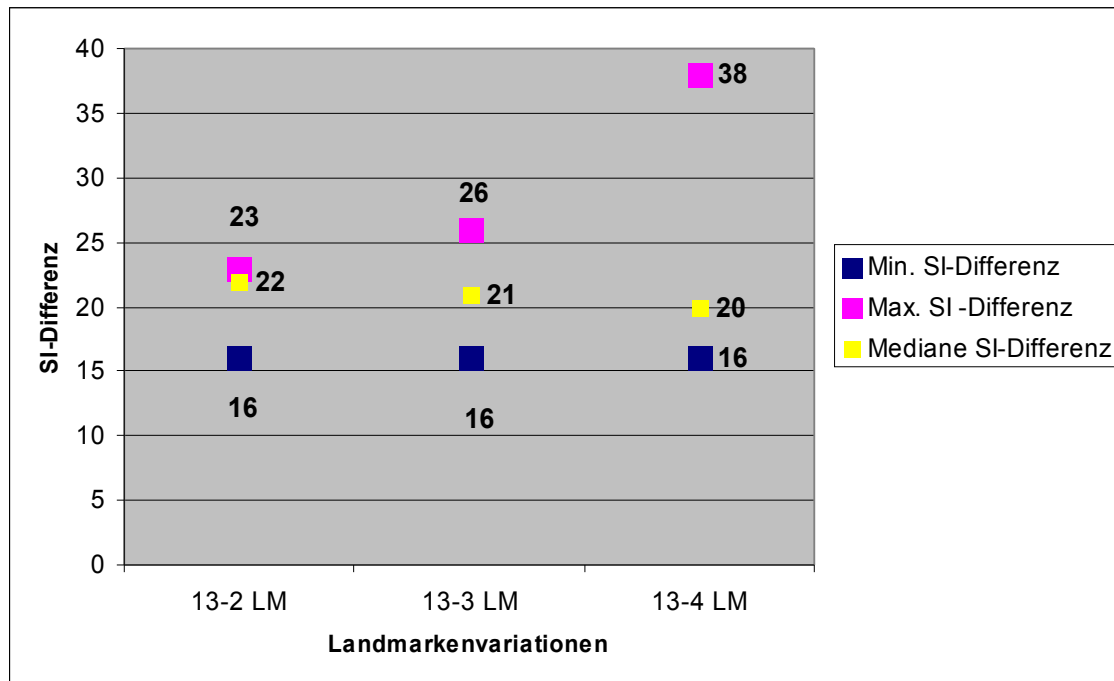


Abbildung 4.5: Maximale, minimale und mediane Differenz zwischen niedrigstem und höchstem Similarity Index der jeweiligen sinnvollen Landmarkenkombinationen der unterschiedlichen 13-n-Landmarkenvariationen

Nach Durchsichtung jeder der 38 klinisch sinnvollen Kombinationsmöglichkeiten bei 13-n-Landmarken, zeigen sich die in Tabelle 4.4 dargestellten besten Kombinationen bei den jeweiligen Reduktionsvarianten.

	13-2 LM	13-3 LM	13-4 LM
<b>Durchschnittlicher Similarity Index</b>	76	75	75
<b>Differenz zwischen min. und max. Similarity Index</b>	16	16	16

Tabelle 4.4: Beste Landmarkenkombination der jeweiligen Variationen bei Reduktion der 13 Landmarken

Die beste Kombination aus 13-2- Landmarken weist einen durchschnittlichen SI von 76% und eine stärkere Homogenität der jeweiligen Similarity Indices der 10 CT-Datensätze (Differenz zwischen minimalem und maximalem SI: 16%) auf als bei Zielvolumengenerierung mittels allen 13 Landmarken auf. Die 11 optimierten Landmarken sind in Tabelle 4.5 dargestellt.

Ebenen	Landmarken
Oberer Rand Manubrium sterni (unterste Schicht)	Komplette Kontur
Höhe der ersten Rippe	Wirbelkörpervorderkante (mittig)
	Musculus sternocleidomastoideus rechts anterior mittig
	Musculus sternocleidomastoideus links anterior mittig
Höhe Os hyoideum	Posteriore Spitze des Musculus sternocleidomastoideus rechts
	Posteriore Spitze d. Musculus sternocleidomastoideus links
	Ventrale Spitze des Os hyoideum
Höhe Wirbelkörper C2	Processus transversus axis rechts
	Processus transversus axis links
	Zungengrund mittig
C1 (Oberste Schicht)	Komplette Kontur

*Tabelle 4.5: Optimierte 11 Landmarken*

### 4.1.2 Klinische Beurteilung der generierten Zielvolumina

Die mittels der Software mit den 11 optimierten Landmarken (siehe Tabelle 4.5) generierten Zielvolumina wurden klinisch von einem erfahrenen Strahlentherapeuten im Vergleich zum Referenzvolumen beurteilt. Hierzu erfolgte die Vermessung der Konturdefizite zwischen Referenz- und automatisch erstelltem Volumen in charakteristischen Zielvolumenebenen. Es zeigten sich vor allem Konturdefizite im Bereich der Wirbelkörper auf Höhe des Os hyoideum sowie im Bereich des unteren Halses ca. 1 cm kranial des Abganges der V. subclavia (s. Abb. 4.6 & 4.7). Wie Tabelle 4.6 zeigt, bestehen die Defizite 1 cm kranial des Abganges der V. Subclavia vor allem im lateralen Konturenbereich, wo eine durchschnittliche Differenz zwischen der manuellen und automatisch erstellten Kontur links lateral von 13,9 mm und rechts lateral von 12,3 mm zu verzeichnen ist. Im posterioren Zielvolumenbereich auf Höhe des Os hyoideum weichen die automatisch und manuell erstellten Konturen im Mittel 7mm voneinander ab.

	Konturabweichungen 1cm kranial des Abganges der V.subclavia (mm)				Konturabweichungen auf Höhe des Os hyoideum (mm)			
	<i>anterior</i>	<i>posterior</i>	<i>links lateral</i>	<i>rechts lateral</i>	<i>anterior</i>	<i>posterior</i>	<i>links lateral</i>	<i>rechts lateral</i>
CT1	5	0	12	9	4	5	0	0
CT2	6	10	13	9	0	13	0	1
CT3	2	0	16	15	0	3	0	0
CT4	0	2	12	6	0	3	0	0
CT5	1	0	8	9	0	14	1	0
CT6	0	3	12	9	0	14	1	0
CT7	3	7	6	7	2	0	4	4
CT8	4	3	26	25	0	6	5	8
CT9	0	7	20	17	0	5	0	0
CT10	0	5	14	17	0	7	0	0
Durch- schnittl. Abweich- ung	2,1	3,7	13,9	12,3	0,6	7,0	1,1	1,3

*Tabelle 4.6: Konturabweichungen 1cm kranial des Abganges der V. subclavia  
und auf Höhe des Os hyoideum (mm) in den 10 CT - Datensätzen*

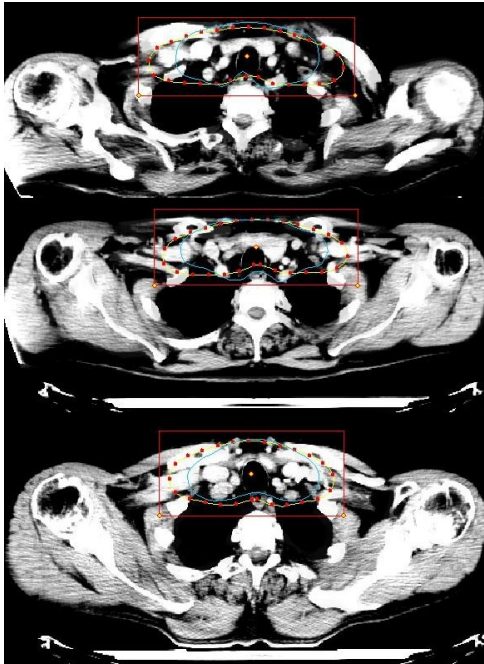


Abbildung 4.6: Konturdefizite ca. 1 cm kranial der V.subclavia (Referenzvolumen in blau, automatisch generiertes Volumen in gelb)

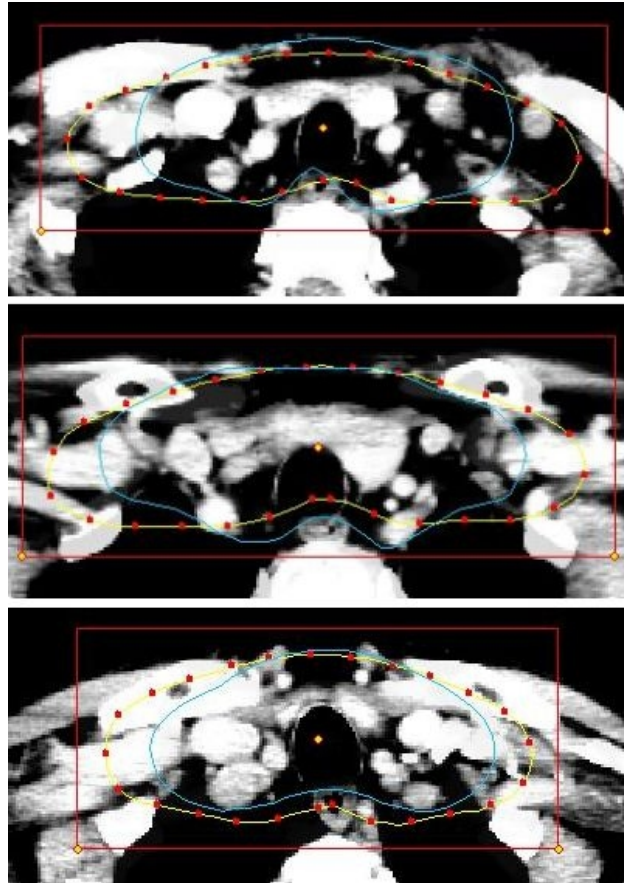
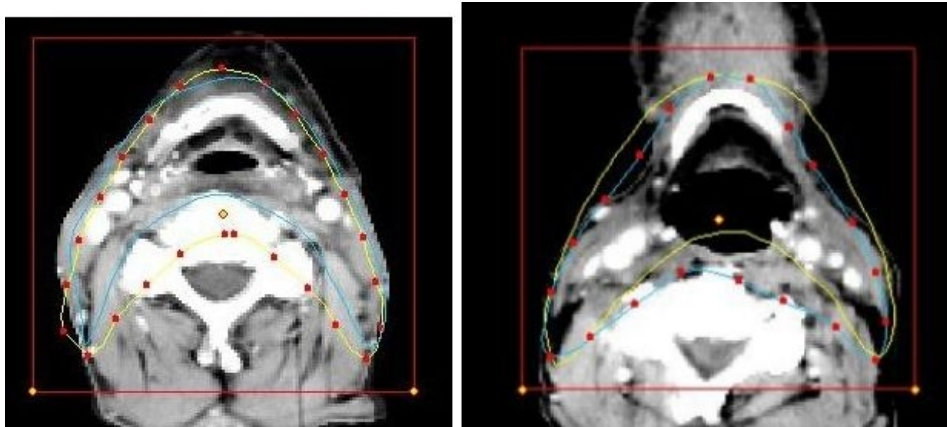


Abbildung 4.7: Bildausschnitte der Konturdefizite ca. 1 cm kranial der V. subclavia, wobei das Referenzvolumen (blau) im Vergleich zum automatisch generierten Volumen (gelb) dargestellt ist.



*Abbildung 4.8: Fokus der Konturendefizite auf Höhe des Os hyoideum; wobei das Referenzvolumen (blau) im Vergleich zum automatisch generierten Volumen (gelb) dargestellt ist*

#### 4.1.3 Optimierung der Landmarkendefinition

Aufgrund der oben genannten Defizite soll durch Definition von neuen Landmarken in den kritischen Bereichen eine weitere Optimierung der Zielvolumina erreicht werden. Hierbei wurde eine komplett neue Landmarkenebene 1cm kranial des Abganges der V. subclavia (d.h. sobald man die V. subclavia zu ersten mal komplett sieht, wird in dem CT-Datensatz 1cm nach oben gegangen) mit 3 Landmarken definiert. Zusätzlich wurde auf Höhe des Os hyoideum die Wirbelkörpervorderkante als Landmarke hinzugenommen. Die Landmarkenanzahl wurde somit wieder auf 15 Landmarken erhöht. Der hieraus resultierende Landmarkendatensatz II ist in Tabelle 4.7 zu sehen.



Ebenen	Landmarken	Korrelat
Oberer Rand Manubrium sterni (unterste Schicht)	Komplette Kontur	Kaudale Grenze von Level IV, V und VI
1cm kranial des Abganges der V. subclavia	Posteriorer Rand der Trachea mittig	Posteriore Grenze Level VI
	1. Drittel der Clavicula rechts	Laterale Grenze Level V
	1. Drittel der Clavicula links	Laterale Grenze Level V
Höhe der ersten Rippe	Wirbelkörpervorderkante (mittig)	Mediale Grenze Level V
	Musculus sternocleidomastoideus rechts anterior mittig	Anteriore Grenze Level IV
	Musculus sternocleidomastoideus links anterior mittig	Anteriore Grenze Level IV
Höhe Os hyoideum	Wirbelkörpervorderkante mittig	
	Posteriore Spitze des Musculus sternocleidomastoideus rechts	Posteriore Grenze Level II
	Posteriore Spitze d. Musculus sternocleidomastoideus links	Posteriore Grenze Level II
	Ventrale Spitze des Os hyoideum	Kraniale Grenze Level III Kaudale Grenze Level II
Höhe Wirbelkörper C2	Processus transversus axis rechts	Mediale Grenze Level II
	Processus transversus axis links	Mediale grenze Level II
	Zungengrund mittig	Posteriore Grenze Level I
C1 (Oberste Schicht)	Komplette Kontur	Kraniale Grenze Level II

Tabelle 4.7: Landmarkendatensatz II , wobei die neu definierten Landmarken in der Farbe grün gekennzeichnet sind.

Abbildung 4.9 zeigt die Similarity Indices der CT-Datensätze im Vergleich zum Referenzzielvolumen, nachdem für jeden Datensatz mit allen 15 Landmarken ein Zielvolumen mit Hilfe eines gebildeten Atlases aus den restlichen 9 CT-Datensätzen, erzeugt wurde. Hier zeigt sich, dass sich der durchschnittliche Similarity Index mit 76% nicht von dem besten Similarity Index bei 13-n-Landmarken (vgl. Tabelle 4.4) unterscheidet, die einzelnen Similarity Indices jedoch nicht so stark variieren, da die Differenz zwischen minimalem und maximalem Similarity Index der 10 CT-Datensätze bei 13 % liegt (im Gegensatz zu 16 % bei den 11 optimierten Landmarken).

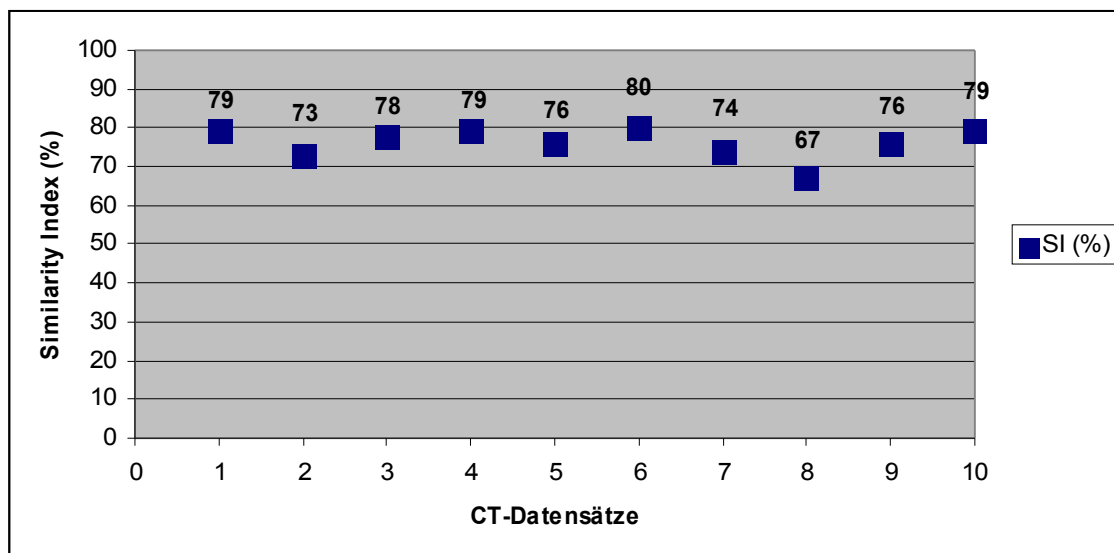


Abbildung 4.9: Similarity Index bei Atlasgenerierung mittels allen 15 LM

#### 4.1.4 Landmarkenselektion durch Reduktion der optimierten Landmarken

Eine weitere Landmarkenreduktion wird durchgeführt, da durch die Reduktion einzelner Landmarken die verbleibenden stärker gewichtet werden und gegebenenfalls eine bessere Kombination resultieren könnte.

Es wurden daher im folgenden die 15 Landmarken systematisch um 4, 3, 2 und 1 Landmarke(n) reduziert. In Tabelle 4.8 sind die Anzahl der jeweiligen

Kombinationsmöglichkeiten sowie die darin enthaltenen klinisch sinnvollen Kombinationsmöglichkeiten aufgezeigt.

	<b>15-1 LM</b>	<b>15-2 LM</b>	<b>15-3 LM</b>	<b>15-4 LM</b>
<b>Kombinationsmöglichkeiten</b>	13	78	286	715
<b>Anzahl der klinisch sinnvolle Kombinationen</b>	5	14	30	51

*Tabelle 4.8: Anzahl der gesamten und klinisch sinnvollen  
Kombinationsmöglichkeiten bei Reduktion von 13-n-Landmarken*

Die folgenden 2 Diagramme zeigen den durchschnittlichen minimalen, maximalen und medianen Similarity Index der einzelnen klinisch sinnvollen Landmarkenkombinationen (Abbildung 4.10) sowie deren minimale, maximale und mediane SI-Differenz (Abbildung 4.11). Es wird deutlich, dass bei 15-2-Landmarken der durchschnittliche SI höher ist als bei der Atlasgenerierung mittels den kompletten 15 Landmarken. Eine weitere Reduktion der 15 Landmarken zeigt jedoch keine weitere Verbesserung des Similarity Index.

In Abbildung 4.11 ist zu sehen, dass es einzelne Kombinationsmöglichkeiten mit einer stärkeren Homogenität (minimaler Similarity-Index  $\leq 9\%$ ) gibt, während der mediane Unterschied zwischen niedrigstem und höchstem Similarity Index bei 12 bzw. 13 % liegt.



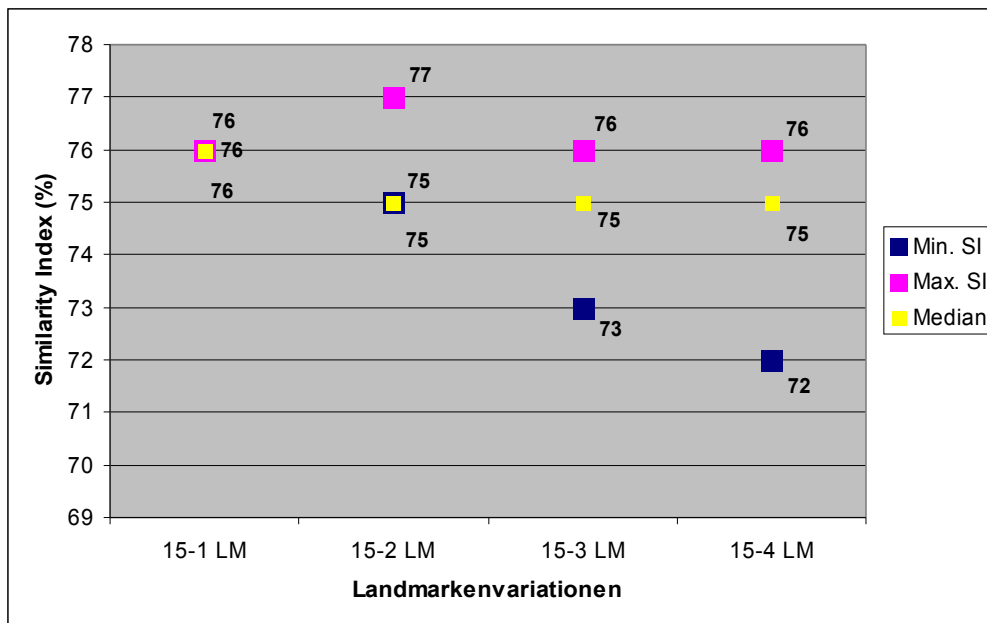


Abbildung 4.10: Durchschnittlich maximaler, minimaler und medianer Similarity Index der einzelnen klinisch sinnvollen Landmarkenkombinationen bei den unterschiedlichen 15-n-Landmarkenvariationen

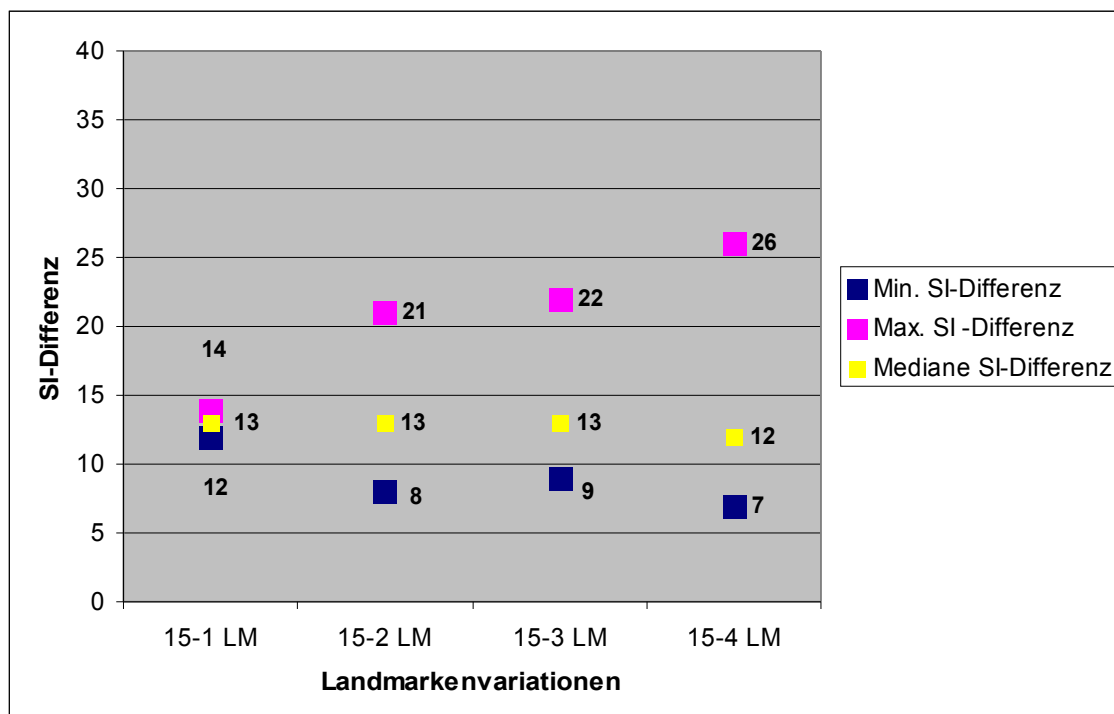
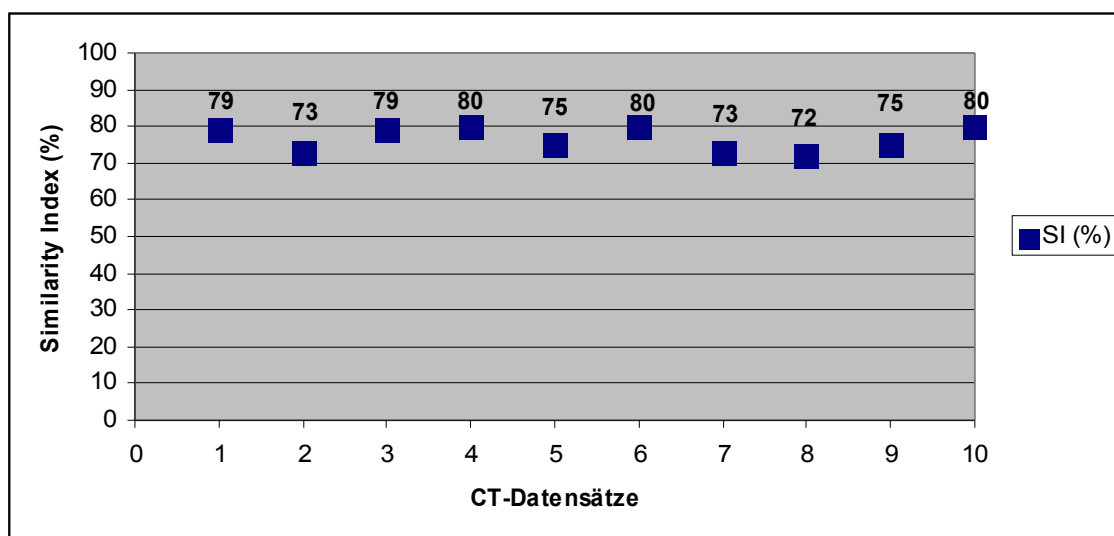


Abbildung 4.11: Maximale, minimale und mediane Differenz zwischen niedrigstem und höchstem Similarity Index der jeweiligen sinnvollen Landmarkenkombinationen der unterschiedlichen 15-n-Landmarkenvariationen.

	15-1 LM	15-2 LM	15-3 LM	15-4 LM
<b>Durchschnittlicher SI (%)</b>	76	77	76	76
<b>Differenz zwischen min. und max. SI</b>	12	8	8	7

*Tabelle 4.9: Beste Landmarkenkombination der jeweiligen Variationen bei Reduktion der 15 Landmarken*

In Tabelle 4.9 sind die Ergebnisse der jeweils besten Landmarkenkombination aus den einzelnen klinisch sinnvollen Kombinationsmöglichkeiten dargestellt. Es wird deutlich, dass die beste Landmarkenkombination einen durchschnittlichen Similarity Index von 77 % und eine Differenz zwischen minimalen und maximalen SI von 8% aufweist. Die einzelnen Similarity Indices der 10 CT-Datensätze dieser besten Kombination, bei der 2 der 15 Landmarken wegfallen, sind in Abbildung 4.12 gezeigt.



*Abbildung 4.12: Beste Landmarkenkombination 15-n*

Vergleicht man diese automatisch generierten Zielvolumina mit den generierten Zielvolumina der 11 optimierten Landmarken des Landmarkensatzes I und mit dem Referenzvolumen, so ist (wie in Abbildung 4.13 und Abbildung 4.14 dargestellt) eine Verbesserung der Konturen in alle Richtungen (anterior, posterior und beidseits lateral) auf Höhe der zuvor beschriebenen kritischen Regionen 1cm kranial der V. Subclavia zu verzeichnen, wobei vor allem durch die Definition der neuen Landmarken eine bessere Ausdehnung des

Zielvolumens nach lateral erzielt werden konnte. Hier konnte nach links lateral eine durchschnittliche Verbesserung von 65% und nach rechts lateral von 62% erreicht werden (siehe Tabelle 4.10). Auf Höhe des Os hyoideum konnte ebenfalls eine Konturoptimierung erfolgen. Im posterioren Konturenbereich konnte eine Verbesserung von 41% erzielt werden (siehe Tabelle 4.10 und Abbildung 4.15 ).

	Konturabweichungen 1cm kranial des Abganges der V.subclavia (mm)				Konturabweichungen auf Höhe Os hyoideum (mm)			
	anterior	Posterior	links lateral	Rechts lateral	anterior	posterior	Links lateral	Rechts lateral
CT1	5 (5)	0 (0)	4 (12)	6 (9)	3 (4)	2 (5)	0 (0)	0 (0)
CT2	3 (6)	4 (10)	3 (13)	5 (9)	0 (0)	12 (13)	0 (0)	1 (1)
CT3	1 (2)	0 (0)	5 (16)	4 (15)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
CT4	0 (0)	0 (2)	5 (12)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
CT5	1 (1)	0 (0)	2 (8)	4 (9)	0 (0)	11 (14)	1 (1)	0 (0)
CT6	0 (0)	3 (3)	1 (12)	1 (9)	0 (0)	2 (2)	3 (2)	0 (0)
CT7	2 (3)	3 (7)	3 (6)	2 (7)	0 (2)	0 (0)	2 (4)	3 (4)
CT8	3 (4)	2 (3)	13 (26)	12 (25)	0 (0)	3 (6)	2 (5)	4 (8)
CT9	0 (0)	3 (7)	6 (20)	5 (17)	0 (0)	2 (5)	0 (0)	0 (0)
CT10	0 (0)	5 (5)	6 (16)	7 (17)	0 (0)	7 (7)	0 (0)	0 (0)
Durchschnittl. Abweichung	1,5 ( 2,1)	2,0 ( 3,7)	4,8 ( 13,9)	4,7 ( 12,3)	0,3 ( 0,6)	4,1 (7,0)	0,9 ( 1,1)	0,9 (1,3)

**Tabelle 4.10: Konturabweichungen 1cm kranial des Abganges der V. subclavia und auf Höhe des Os hyoideum (mm), in Klammern Konturabweichung der zuvor ausgemessenen automatisch generierten Zielvolumina mit 11 Landmarken (vgl. Tabelle 4.6 )**

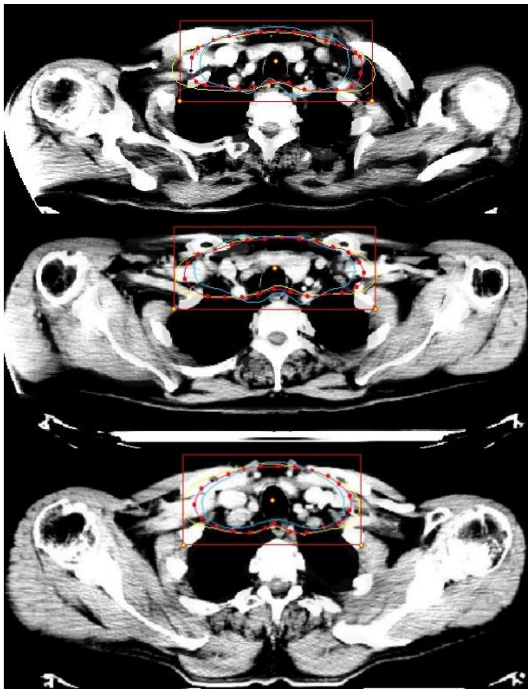


Abbildung 4.13: Optimierte Konturen  
1 cm kranial der V. Subclavia  
(Referenzvolumen in blau,  
automatisch generiertes Volumen in  
gelb)

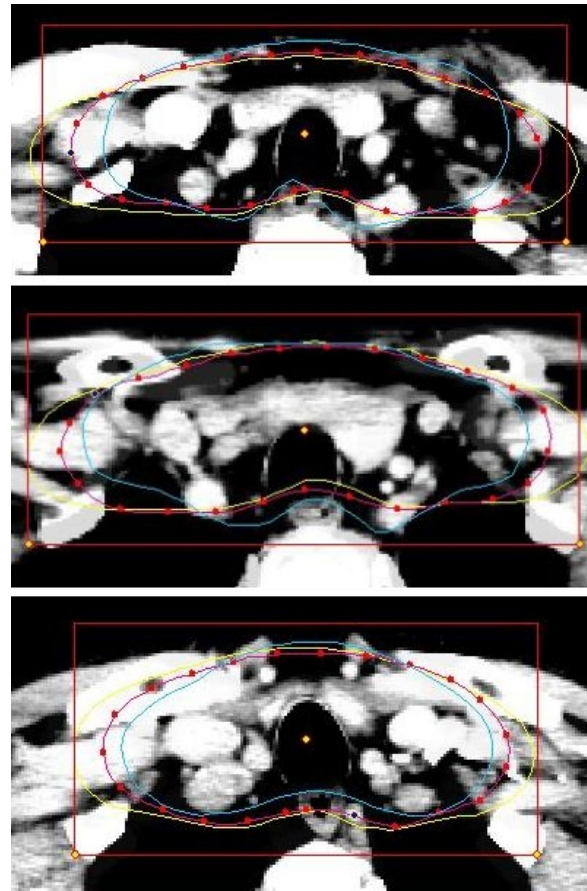
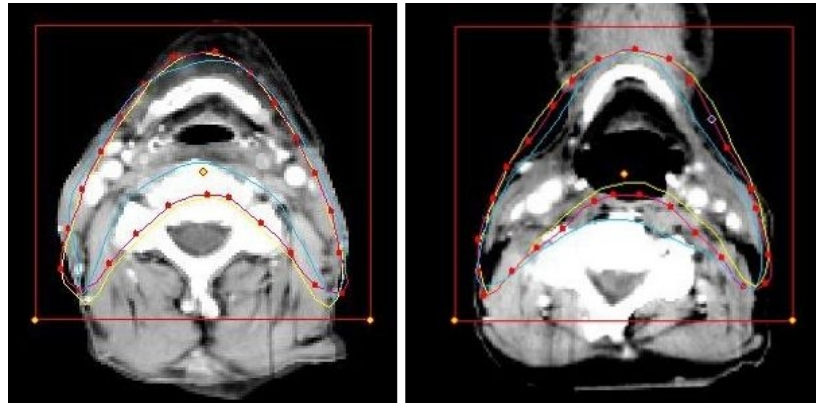


Abbildung 4.14: Fokus der optimierten  
Konturen auf Höhe der V. Subclavia  
(Referenzvolumen: blau; Automatische  
Zielvolumenerstellung mittels 11 LM des  
Landmarkensatzes I: gelb, Automatische  
Zielvolumenerstellung mittels der 13  
optimierten LM des Landmarkensatzes  
II: rot)



*Abbildung 4.15: Konturen auf Höhe des Os hyoideum:  
(Referenzvolumen: blau; Automatische  
Zielvolumenerstellung mittels 11 LM des  
Landmarkensatzes I: gelb, Automatische  
Zielvolumenerstellung mittels der 13  
optimierten LM des Landmarkensatzes II: rot)*

Mit dieser optimierten Landmarkenkombination, bei der 2 Landmarken (M. sternocleidomastoideus anterior mittig rechts und links) auf Höhe der ersten Rippe wegfallen, wird anschließend auch die klinische Testung durchgeführt, wobei die in den folgenden Graphiken ( siehe Abbildung 4.16 bis Abbildung 4.19) gezeigten Landmarken darin enthalten sind. Hierbei sind die unterste und oberste Schicht, welche der ersten bzw. letzten Landmarke entsprechen, nicht dargestellt, da diese bereits im Material und Methoden Teil (vgl. Abbildung 3.19 und Abbildung 3.24) demonstriert wurden.

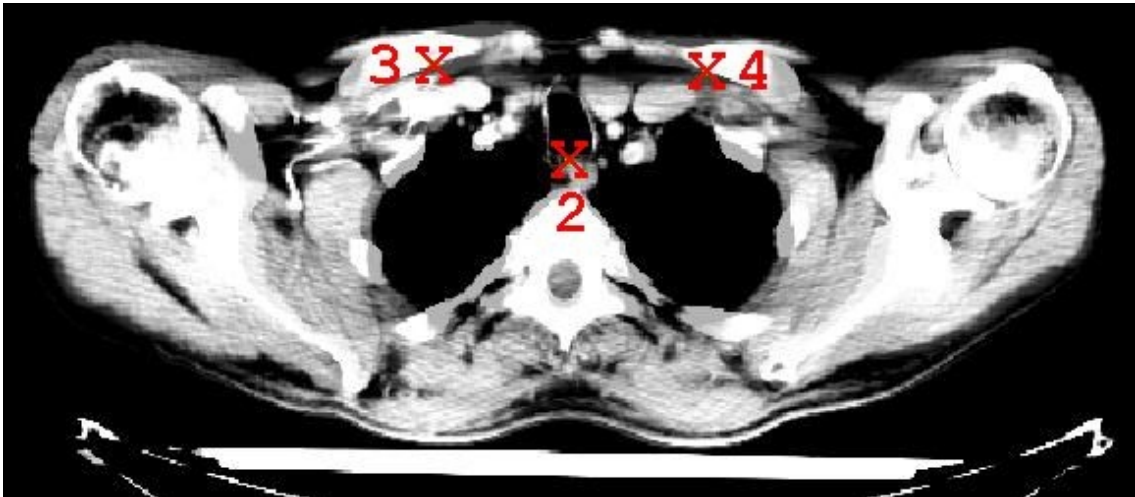


Abbildung 4.16: Landmarken 1 cm kranial des Abganges der V. subclavia:  
Posteriorer Rand der Trachea mittig (2); 1. Drittel der Clavicula  
rechts 3) ; 1. Drittel der Clavicula links (4)



Abbildung 4.17: Landmarke auf Höhe der 1. Rippe: Wirbelkörpervorderkante  
mittig (5)

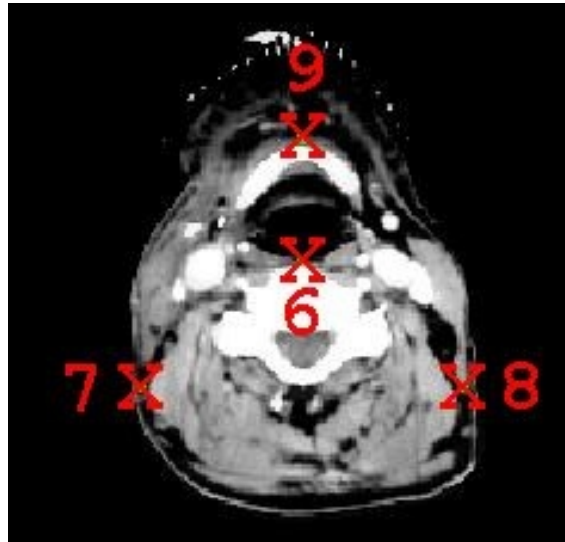


Abbildung 4.18: Landmarken auf Höhe des Os hyoideum:

Wirbelkörpervorderkante mittig (6); Posteriore Spitze des M. sternocleidomastoideus rechts (7), Posteriore Spitze des M. sternocleidomastoideus links (8), Ventrale Spitze des Os hyoideum (9)

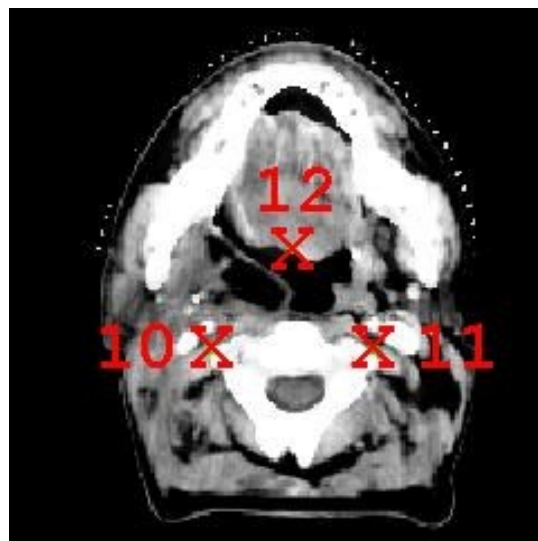


Abbildung 4.19: Landmarken auf Höhe des Axis: Processus transversus axis rechts (10), Processus transversus axis links (11), Zungengrund mittig (12)

## **4.2 Klinische Testung**

### **4.2.1 Similarity Indices der manuell sowie automatisch und semiautomatisch generierten Zielvolumina der einzelnen Testpersonen im Vergleich zu dem festgelegten Referenzvolumen**

In Tabelle 4.11 sind die jeweiligen Similarity Indices von manueller, automatischer sowie semiautomatischer Zielvolumengenerierung der 5 Einzeichner im Vergleich zum definierten Referenzvolumen dargestellt.

Es zeigt sich, dass beim CT-Datensatz 1 die semiautomatische Zielvolumengenerierung bei 4 der Einzeichner bessere Similarity Indices im Vergleich zum Goldstand als bei der manuellen Konturierung aufwiesen, während bei einem Einzeichner die semiautomatische Methode geringfügig schlechter abschnitt (SI von 81% bei der manuellen und SI von 80% bei der semiautomatischen Konturierung).

Beim CT-Datensatz 2 wiesen bei 2 Einzeichnern die manuelle und die semiautomatische Zielvolumenkonturierung gleich gute Ergebnisse auf und bei 3 Einzeichnern war die semiautomatische Zielvolumengenerierung der manuellen überlegen.

Das automatisch generierte Zielvolumen war insgesamt viermal besser als die manuell erzeugten Konturen, einmal gleich gut und fünfmal schlechter als die manuelle Zielvolumenerzeugung. Allerdings konnte durch die individuelle Anpassung der automatisch generierten Zielvolumina eine Optimierung des Volumens erreicht werden.



CT-Datensatz		Similarity Index (%)		
		<i>Manuell</i>	<i>Automatisch</i>	<i>Semiautomatisch</i>
<b>CT1</b>	<i>Testperson 1</i>	86	81	88
	<i>Testperson 2</i>	81	73	80
	<i>Testperson 3</i>	75	77	77
	<i>Testperson 4</i>	71	71	74
	<i>Testperson 5</i>	74	78	80
<b>CT2</b>	<i>Testperson 1</i>	84	77	85
	<i>Testperson 2</i>	75	70	75
	<i>Testperson 3</i>	75	70	75
	<i>Testperson 4</i>	67	68	72
	<i>Testperson 5</i>	71	73	77

*Tabelle 4.11: Similarity Indices der einzelnen auf unterschiedliche Art (manuell, (semi-)automatisch) generierten Volumina der verschiedenen Einzeichner im Vergleich zum Referenzvolumen*

Die durchschnittlichen Similarity Indices der verschiedenen Einzeichner zeigen bei beiden CT-Datensätzen den geringsten Wert bei den automatisch generierten Volumina und den höchsten durchschnittlichen SI bei den semiautomatisch generierten Zielvolumina (vgl. Abbildung 4.20), wobei auch deutlich wird, dass bei dem CT-Datensatz 2 insgesamt geringere Similarity Indices im Vergleich zum Referenzvolumen erreicht wurden. Bei beiden Datensätzen wurde das Zielvolumen bei der semiautomatischen Methode um durchschnittlich 3% gegenüber der manuellen verbessert.

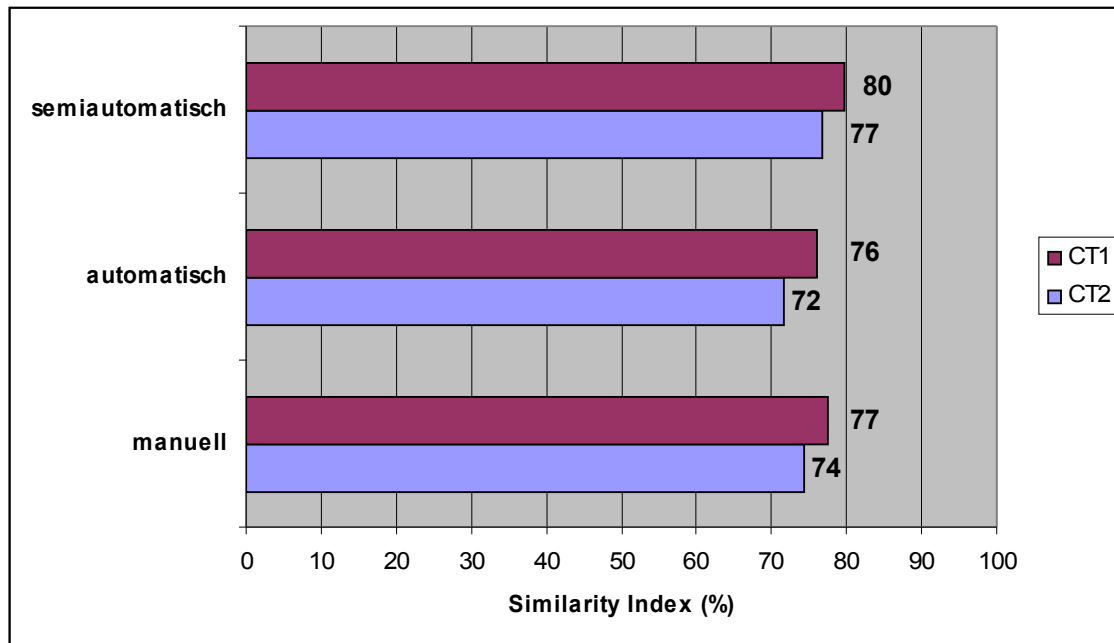


Abbildung 4.20: Durchschnittlicher Similarity Index der jeweiligen Einzeichner bei den unterschiedlichen Zielvolumengenerierungsverfahren bei den 2 CT-Datensätzen

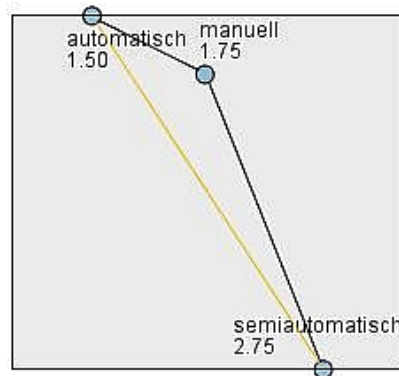
Bei Durchführung des Friedman-Testes zeigt sich zunächst, dass die Nullhypothese, nämlich, dass die 3 Techniken gleich gut sind, mit einem Signifikanzniveau von 0,08 verworfen werden muss (vgl. Abbildung 4.21).

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Die Verteilungen von manuell, automatisch und semiautomatisch sind gleich.	Friedmans Zweifach-Rangvarianzanalyse verbundener Stichproben	,008	Nullhypothese ablehnen.

Abbildung 4.21: Übersicht über den Hypothesentest, Signifikanzniveau liegt bei 0,05

Im anschließenden paarweisen Vergleich ist ein signifikanter Unterschied zwischen der automatischen und der semiautomatischen Methode ( $p=0,016$ ) erkennbar, während zwischen der manuellen und der automatischen Konturierung ( $p= 1,000$ ) sowie der manuellen und der semiautomatischen ( $p=0,076$ ) keine Signifikanz nachgewiesen werden konnte.

Der Rangtest zeigt das beste Ergebnis für die semiautomatische Zielvolumendefinition, gefolgt von der manuellen und der automatischen (vgl. Abbildung 4.22)



*Abbildung 4.22: Ergebnisse des Rangtestes. Jeder Knoten zeigt den jeweiligen Stichprobenrang, wobei der beste zu erreichende durchschnittliche Rang 3 wäre und der schlechteste 1.*

Im Folgenden ist exemplarisch an einem CT-Datensatz die manuellen, automatischen und semiautomatischen Konturen jeweils im Vergleich zum Referenzvolumen eines Zeichners dargestellt (vgl. Abbildung 4.23 bis Abbildung 4.26). Hierbei zeigt sich jeweils das Erstellen einer optimierten Kontur mit Hilfe der semiautomatischen Zielvolumengenerierung.

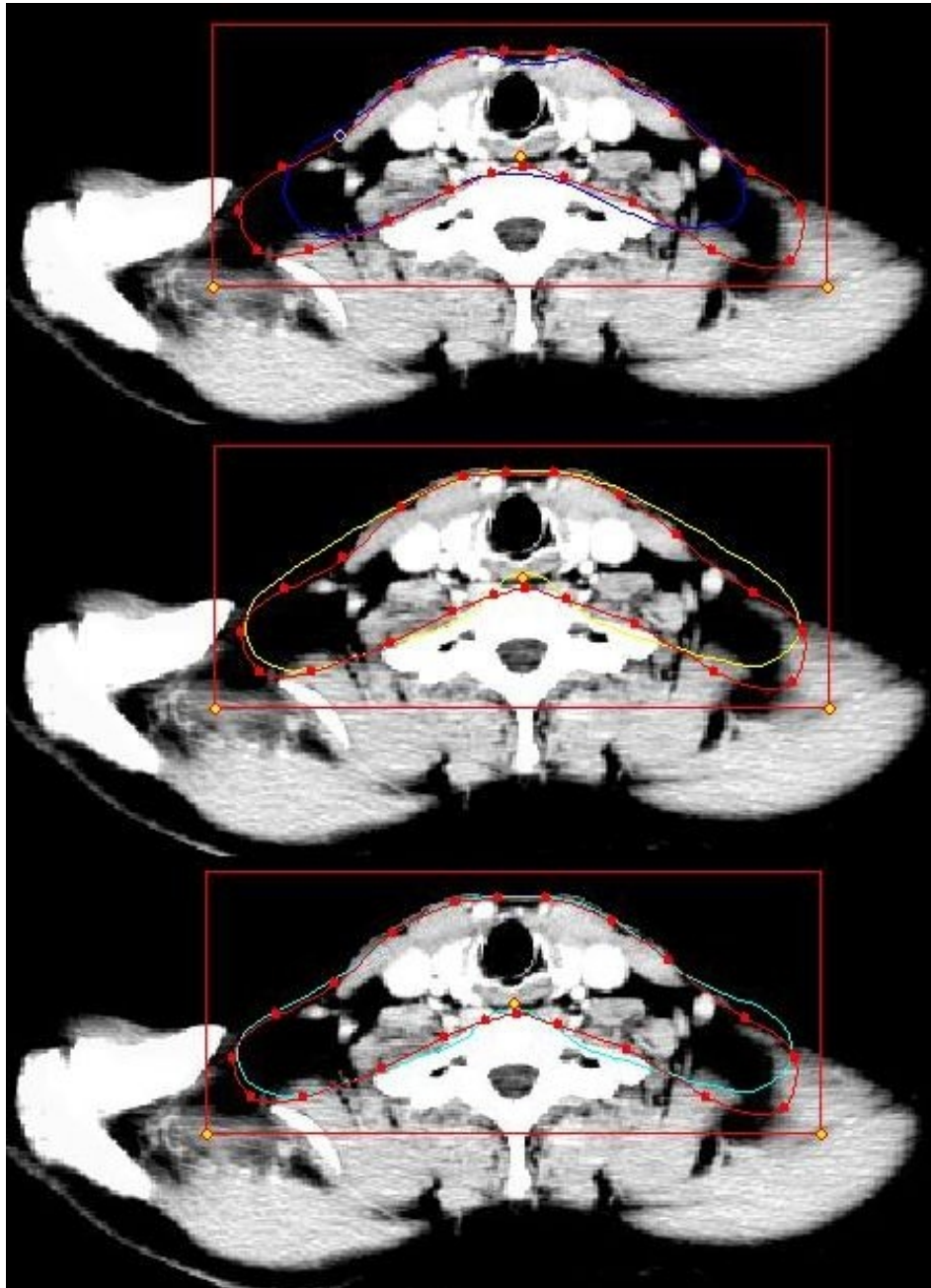


Abbildung 4.23: Im obersten Bild ist die manuelle Kontur (dunkelblau), im mittleren Bild die automatische Konturierung (gelb) und im untersten Bild die semiautomatisch erzeugte Kontur (hellblau) dargestellt, jeweils im Vergleich zum Referenzzielvolumen (rot) auf Höhe des Cartilago cricoidea.

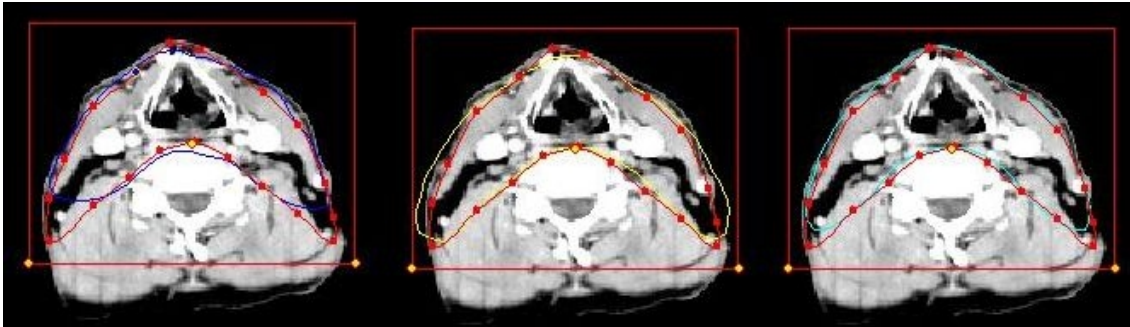


Abbildung 4.24: Im linken Bild ist die manuelle Kontur (dunkelblau), im mittleren Bild die automatische Konturierung (gelb) und im rechten Bild die semiautomatisch erzeugte Kontur (hellblau) dargestellt, jeweils im Vergleich zum Referenzzielvolumen (rot) auf Höhe des Cartilago thyreoideus.

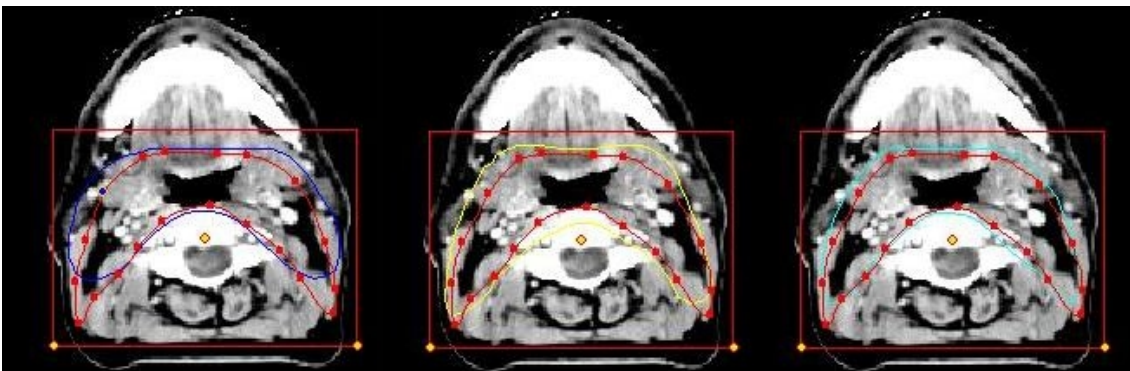
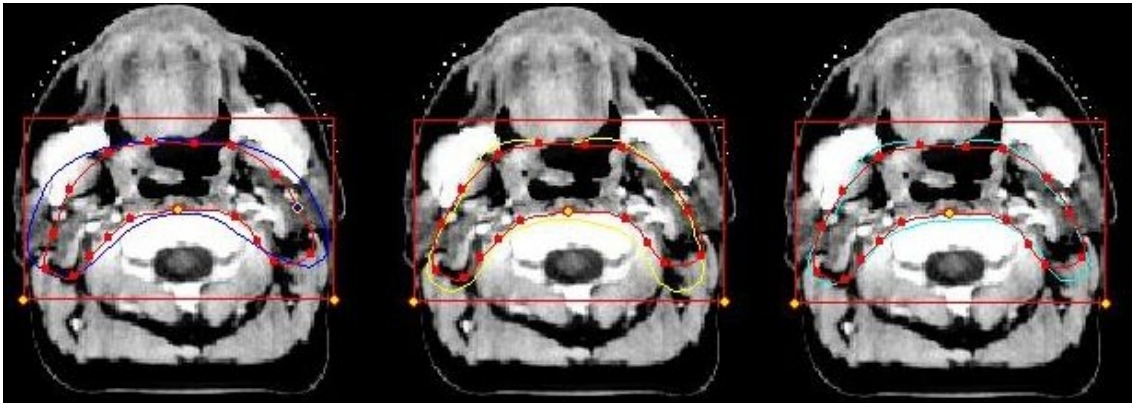


Abbildung 4.25: Im linken Bild ist die manuelle Kontur (dunkelblau), im mittleren Bild die automatische Konturierung (gelb) und im rechten Bild die semiautomatisch erzeugte Kontur (hellblau) dargestellt, jeweils im Vergleich zum Referenzzielvolumen (rot) auf Höhe des Mandibulums.



*Abbildung 4.26: Im linken Bild ist die manuelle Kontur (dunkelblau), im mittleren Bild die automatische Konturierung (gelb) und im rechten Bild die semiautomatisch erzeugte Kontur (hellblau) dargestellt, jeweils im Vergleich zum Referenzzielvolumen (rot) auf Höhe des Atlas.*

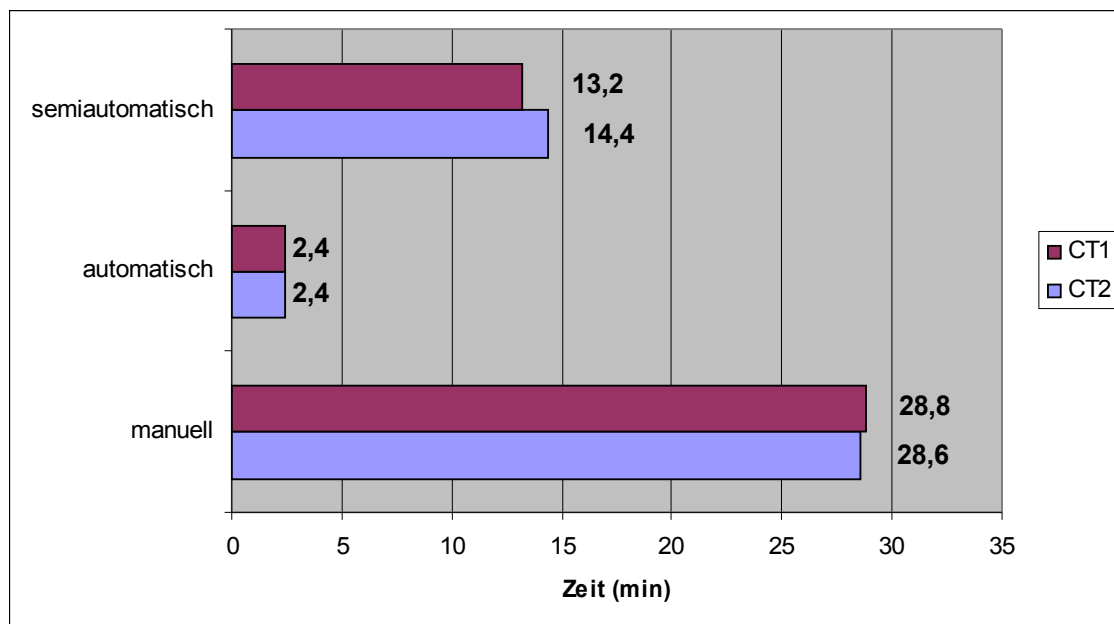
#### **4.2.2 Dauer der Zielvolumenzeichnung bei manueller, automatischer und semiautomatischer Zielvolumengenerierung**

Bei Betrachtung der Zeitdauer für die Einzeichnung bzw. Generierung der Zielvolumina, wird deutlich, dass die automatische Zielvolumenerzeugung am schnellsten erfolgt. Die semiautomatische Zielvolumenerzeugung zeigt bei beiden CT-Datensätzen bei allen Einzeichnern einen geringeren Zeitbedarf als die manuelle Konturierung (vgl. Tabelle 4.12).

CT-Datensatz		Zeit (min)		
		Manuell	Automatisch	Semiautomatisch
CT1	Testperson 1	28	3	16
	Testperson 2	32	3	15
	Testperson 3	37	2	15
	Testperson 4	26	2	11
	Testperson 5	21	2	9
CT2	Testperson 1	27	2	17
	Testperson 2	33	3	16
	Testperson 3	36	3	15
	Testperson 4	25	2	13
	Testperson 5	22	2	11

*Tabelle 4.12: Dauer der Zielvolumeneinzeichnung bzw. –generierung bei den unterschiedlichen Einzeichnern bei den jeweiligen Verfahren*

In Abbildung 4.27 ist die durchschnittliche Dauer der Zielvolumenerstellung bei den jeweiligen Methoden (manuell, automatisch, semiautomatisch) aufgezeigt.



*Abbildung 4.27: Durchschnittliche Zeitdauer der Einzeichner bei den unterschiedlichen Verfahren der Zielvolumenerstellung in den 2 CT-Datensätzen*



Betrachtet man die durchschnittliche Dauer der jeweiligen Zielvolumengenerierung, so wird deutlich, dass bei Betrachtung beider CT-Datensätze mit der semiautomatischen Zielvolumendefinition im Vergleich zur manuellen Konturierung eine Zeitersparnis von 52% erreicht werden kann, wobei die durchschnittliche Zeitersparnis beim CT-Datensatz 1 54% und beim CT-Datensatz 2 50% betrug.

Die automatische Zielvolumengenerierung hingegen zeigt die deutlichste Zeitersparnis, da hier im Vergleich zur manuellen Konturierung eine durchschnittliche Reduktion der Dauer für die Zielvolumenerzeugung von 91% erreicht wurde.

### 4.2.3 Evaluation der Interobserver-Variabilität

Tabelle 4.13 zeigt die Ähnlichkeit der Zielvolumina der einzelnen Einzeichner von CT-Datensatz 1 (blau) und CT-Datensatz 2 (rot) bei manueller Einzeichnung der Zielvolumina. Hierbei variieren die Similarity Indices beim CT-Datensatz 1 von 70% bis 79% und beim CT-Datensatz 2 von 64% bis 80 %.

	Testpers.1	Testpers.2	Testpers.3	Testpers.4	Testpers.5
Testpers.1	x	78	79	70	75
Testpers.2	79	x	75	78	77
Testpers.3	72	70	x	72	75
Testpers.4	71	79	64	x	79
Testpers.5	76	80	66	79	x

*Tabelle 4.13: Vergleich der manuell konturierten Volumina zwischen den einzelnen Einzeichnern bei CT1 und CT2*

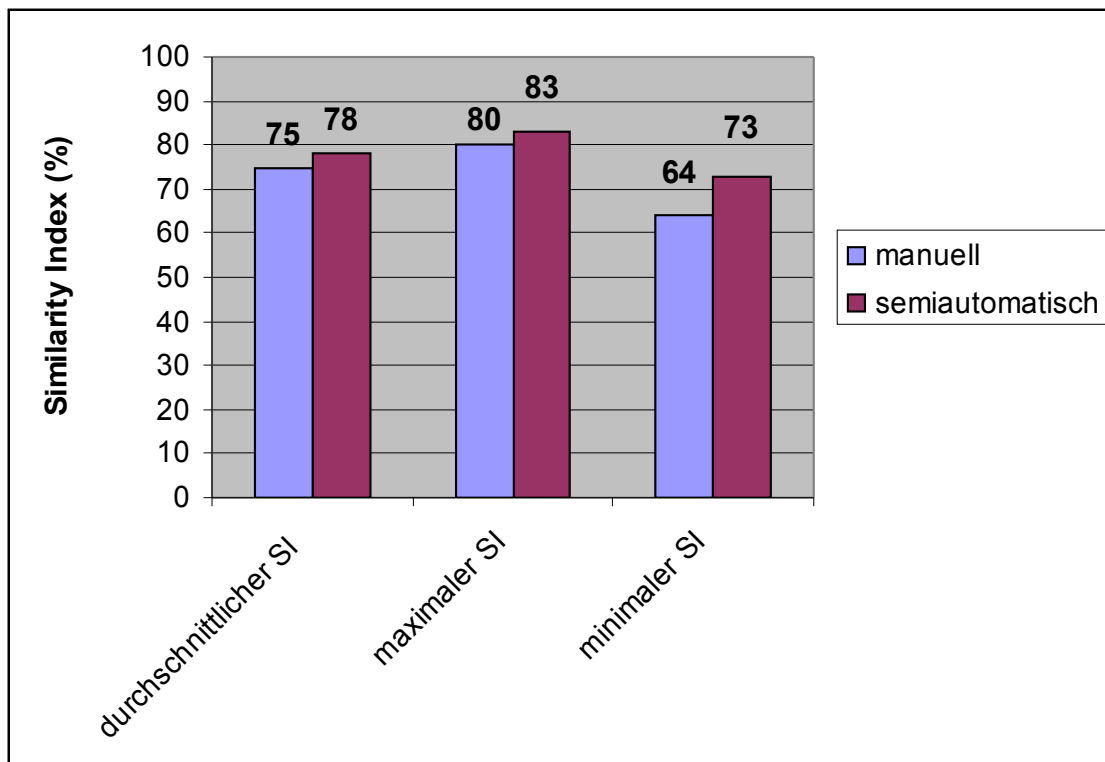
In Tabelle 4.14 sind die Ähnlichkeit der Zielvolumina der einzelnen Einzeichner bei den beiden CT-Datensätzen (CT1: blau; CT2: rot) bei semiautomatischer Zielvolumenerzeugung dargestellt. Hier variieren die jeweiligen Similarity Indices bei CT-Datensatz 1 im Bereich von 76% bis 83% und bei CT-Datensatz 2 von 73% bis 81%. Vergleicht man die Ähnlichkeit der generierten Zielvolumina innerhalb der Einzeichner von manueller und semiautomatischer Technik, so zeigt sich eine geringere Variabilität der Similarity Indices innerhalb der Zielvolumina bei der semiautomatischen Technik.



	Testpers.1	Testpers.2	Testpers.3	Testpers.4	Testpers.5
Testpers.1	x	82	80	79	83
Testpers.2	77	x	78	80	79
Testpers.3	79	74	x	83	76
Testpers.4	73	76	79	x	78
Testpers.5	78	81	75	78	x

*Tabelle 4.14: Vergleich der semiautomatisch konturierten Volumina zwischen den einzelnen Einzeichnern bei CT1 und CT2*

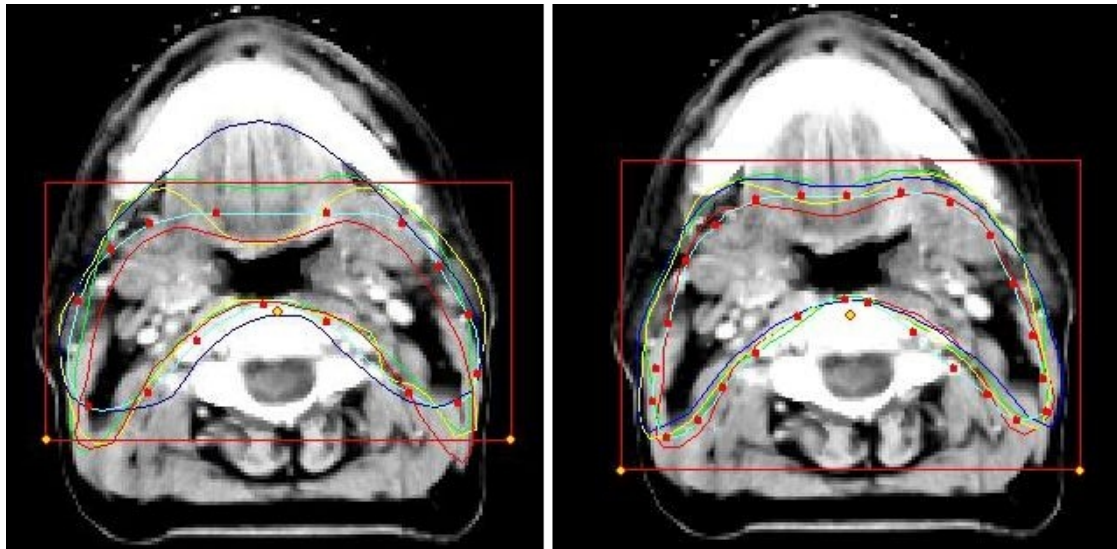
Desweiteren zeigt Abbildung 4.28, dass sich die Zielvolumina der einzelnen Einzeichner bei Verwendung der semiautomatischen Methode ähnlicher werden, da der durchschnittliche Similarity Index im Vergleich zum durchschnittlichen Similarity Index der manuellen Konturierungen steigt.



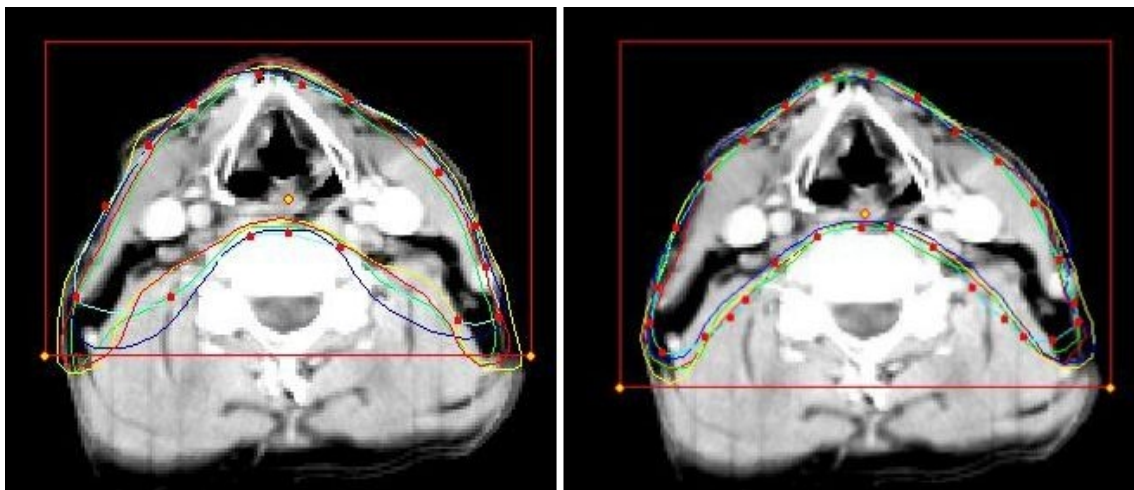
*Abbildung 4.28: Durchschnittlicher sowie minimaler und maximaler Similarity Index bei Vergleich der Zielvolumina innerhalb der 5 Einzeichner sowohl bei manueller als auch bei semiautomatischer Zielvolumenerstellung.*

Im Folgenden werden die Konturen aller Einzeichner auf definierten Höhen mittels manueller und mittels semiautomatischer Zielvolumengenerierung

gezeigt. Es wird deutlich, dass die Zielvolumina bei der semiautomatischen Methode zwischen den einzeichnenden Personen weniger stark variieren (vgl. Abbildung 4.29 bis Abbildung 4.31).



*Abbildung 4.29: Manuelle (links) und semiautomatische (rechts) Konturen der 5 Einzeichner auf Höhe des Mandibulums im CT-Datensatz I.*



*Abbildung 4.30: Manuelle (links) und semiautomatische (rechts) Konturen der 5 Einzeichner auf Höhe des Cartilago thyroideus im CT-Datensatz I.*

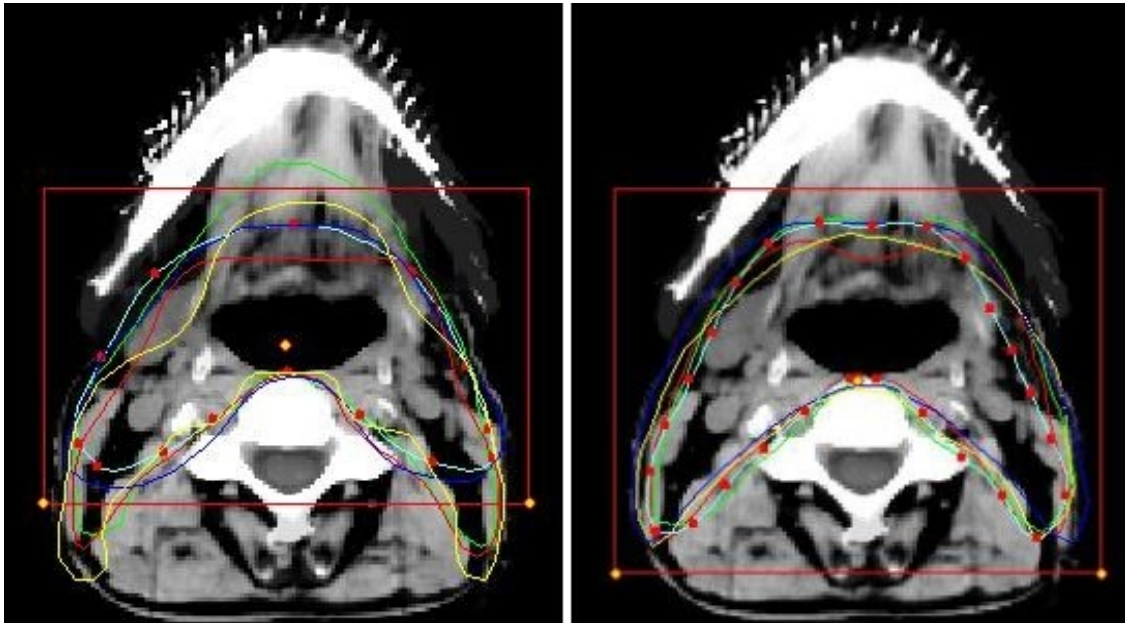


Abbildung 4.31: Manuelle (links) und semiautomatische (rechts) Konturen der 5 Einzeichner auf Höhe des Mandibulumunterrandes im CT-Datensatz II.

## 5. Diskussion

Bei der Landmarkenoptimierung muss bedacht werden, dass jede einzelne Landmarke anatomische Varianzen abbilden soll, d.h. für den optimalen Landmarkendatensatz gilt, dass sowohl die Landmarkenlokalisierung als auch deren Anzahl zu ermitteln ist. Werden es zu viele Landmarken, verliert die einzelne Landmarke an Stellenwert und eine anatomische Varianz dieser Landmarke wird zu wenig in der automatischen Zielvolumendefinition berücksichtigt. Sind es zu wenig Landmarken wird die anatomische Varianz gar nicht im Landmarkenmodell abgebildet, mit dem die Zielvolumendefinition erfolgt. Beides führt im Prinzip zum gleichen Ergebnis, nämlich zu einer zu ungenauen Abbildung der individuellen Patientenanatomie. Unserer Erfahrung nach erfolgt die Zielvolumendefinition komplexer Kopf - Hals – Tumoren im klinischen Alltag an einer Landmarkenkonfiguration, die unsere Landmarkenanzahl um ein Vielfaches überschreitet. Der Arzt sucht sich hierbei in jeder Konturierungsschicht neue Landmarken. Gleichzeitig sind sich die generierten Zielvolumina in der Kopf-Hals-Region aber in Form und Größe ähnlich. Daher kann die Software ein Summenzielvolumen generieren, welches auf einen "Einheitspatienten" ohne Landmarken passt. In Bezug auf einen neuen Patienten sollten die in der Software zu markierenden Landmarken an charakteristischen Stellen sein, wo sich die Anatomie der unterschiedlichen Patienten nicht gleicht, so dass das gemittelte Atlasvolumen auf einen individuellen Datensatz angepasst werden kann. Um diese zu erfassen, müssen die Landmarken in charakteristischen Schichten möglichst gleichmäßig verteilt werden. Dabei sind folgende Schichten besonders interessant, die bei der konventionellen Zielvolumendefinition als "Schlüsselschichten" bezeichnet werden .

1. Unterste Ebene
2. Distale Halsregion
3. Mittlere Halsregion
4. Obere Halsregion
5. Mundboden

## 6. Weichergaumen

## 7. Höhe C1

Wenn in jeder Ebene jeweils 3 anatomische Landmarken definiert würden, wäre die Summe gleich 21 Landmarken. Da die unterste und oberste Schicht übernommen werden, reicht in dieser Schicht eine Landmarke. Auch in anderen Schichten werden nicht immer 3 Landmarken benötigt, so dass die ursprüngliche Landmarkenanzahl sich klinisch auf 16 Landmarken im ursprünglich definierten Landmarkendatensatz reduzieren ließ. Die Anwendung des Similarity - und Homogenitätsindex zeigte, dass eine weitere Reduktion der 16 Landmarken auf 13 möglich ist. Dabei konnte ermittelt werden, dass die Ebene in Höhe des Cartilago cricoideus wegfallen kann. Scheinbar ist die Patientenanatomie in dieser Region wenig variabel.

Eine Subgruppenanalyse der 13 Landmarken ergab, dass eine Kombination von  $13 - 2 = 11$  Landmarken ähnlich gute Homogenitäts- und Similaritywerte ergab wie die 13 Landmarken, d.h. dass es unter den 13 Landmarken 2 Landmarken mit geringerem Stellenwert gab. Anhand von Abweichungsdifferenzen der automatisch generierten Zielvolumina mit den Referenzzielvolumina an repräsentativen Lokalisationen konnte im Rahmen einer klinischen Bewertung gezeigt werden, dass 1 cm oberhalb des Abganges der V. subclavia eine zusätzliche Ebene eingeführt werden und in Höhe des Os hyoideum eine Landmarke an die Wirbelsäulenvorderkante platziert werden muss, da es in diesen Regionen zu hohen Abweichungen kam. Im Folgendem wurde daher durch zusätzliche Definition von 3 Landmarken 1cm kranial des Abganges der V. Subclavia sowie einer Landmarke auf Höhe des Os hyoideums die Landmarkenanzahl auf 15 Landmarken erhöht. Durch ein erneutes systematisches Reduktionsverfahren konnte gezeigt werden, dass bei Wegfall zweier Landmarken, die für die Abbildung der individuellen Patientenanatomie anscheinend wenig relevant sind, eine deutliche Verbesserung der Similarity- und Homogenitätswerte erreicht werden konnte. Bei 15-2 Landmarken ergab sich eine Steigerung des durchschnittlichen Similarity Indices auf 77 % und eine Zunahme der Homogenität der einzelnen Similarity Indices. Erstmals lagen alle SI-Werte der 10 CT-Datensätze über 70%. Eine weitere Landmarkenreduktion erbrachte hingegen schlechtere

## Ergebnisse.

Es wird also deutlich, dass es Landmarken unterschiedlicher Güte gibt. So kann durch eine Landmarkenreduktion eine Optimierung des durchschnittlichen Similarity Indices der Zielvolumina erreicht werden. Dies lässt darauf schließen, dass bei Wegfall von bestimmten Landmarken andere Landmarken von anscheinend höherer klinischer Relevanz eine stärkere Gewichtung erfahren. Hieraus resultiert wiederum eine bessere Abbildung der jeweiligen individuellen Patientenanatomie und mittels affiner Transformation eine stärkere Anpassung des Atlaszielvolumens an den jeweiligen individuellen Datensatz.

Es bestätigt sich auch die Annahme, dass eine bestimmte Anzahl an Landmarken gebraucht werden, um tatsächlich die individuelle Anatomie abzubilden. Daher haben wir auch bei dem ersten Landmarkenreduktionsversuch auf die Berechnung der 16-5-Landmarkenkombinationen aufgrund der zu langen Rechenzeiten von bis zu 25 Tagen verzichtet, da es schwer vorstellbar ist, dass mit lediglich 11 Landmarken die anatomische Variabilität in der Kopf-Hals-Region wirklich adäquat berücksichtigt werden kann. Die Subgruppenanalyse von 13-2-Landmarken brachte zwar zunächst eine Verbesserung der einzelnen Similarity Indices, jedoch konnten diese Ergebnisse nochmals deutlich verbessert werden, nachdem neue Landmarken an klinisch defizitären Lokalisationen definiert wurden.

Zusammenfassend wurden die optimalen Landmarken mit einer Kombination aus technischer und klinischer Optimierung selektiert, da das alleinige technische Selektionsverfahren aufgrund der Vielzahl der Kombinationsmöglichkeiten überfordert war.

Im Landmarkendatensatz I konnte auf die komplette Ebene auf Höhe des Cartilago cricoideus verzichtet werden, wohingegen bei Definition einer neuen Landmarkenebene 1cm kranial des Abganges der V.subclavia im Landmarkendatensatz II bessere und homogenere Similarity Indices erzielt werden konnten. Dies zeigt, dass Landmarkenebenen für die von uns gewählte Methode vor allem in den Konturenbereichen, wo sich das Zielvolumen deutlich in seiner Form ändert, von Bedeutung sind. Die Ebene auf Höhe des Cartilago

cricoideus ist nicht weit von der darunter (Höhe 1. Rippe) und der darüber (Höhe Os hyoideum) liegenden Rippe entfernt, so dass auf dieser Höhe keine starke Änderung des Zielvolumens auftritt. Die Landmarkenebene 1cm kranial der V. subclavia liegt in einem Bereich, in dem sich das Volumen im Vergleich zur darunter liegenden Ebene (unterste Schicht) und der darüber definierten (Höhe 1. Rippe) deutlich ändert. Durch Landmarkendefinition auf Höhe des Zielvolumens, wo eine deutliche Konturänderung auftritt, kann deutlich besser mittels affiner Transformation des Atlasvolumens die individuelle Anatomie berücksichtigt werden.

Bei Evaluation der klinischen Anwendbarkeit der Atlas-basierten Zielvolumendefinition sind bei Vergleich der manuell, semiautomatisch und automatisch generierten Zielvolumina der 5 Einzeichner mit dem Referenzvolumen die besten Ergebnisse bei der semiautomatischen Technik zu verzeichnen. In der Statistik ist ein signifikanter Unterschied bei jeweils paarweisem Vergleich der 3 Techniken (manuell, automatisch, semiautomatisch) zur Zielvolumenerzeugung allerdings nur zwischen der automatischen und semiautomatischen Gruppe zu verzeichnen, wobei dies folgende Schlussfolgerungen zulässt: erstens sollte das automatisch erzeugte Volumen individuell angepasst werden und zweitens ist das semiautomatisch generierte Zielvolumen nicht signifikant unterschiedlich zu dem manuell erzeugten und daher mindestens genauso gut wie das manuelle Einzeichnen.

Der Vorteil der semiautomatischen Methode liegt allerdings in der deutlichen Zeitersparnis. Bei Vergleich der klinisch relevanten Konturierungstechniken, zeigt die semiautomatische Methode eine Zeitersparnis von durchschnittlich 52% im Vergleich zur manuellen Einzeichnung.

Ein weiterer Vorteil der semiautomatischen Methode ist in der verringerten Interobserver-Variabilität zu sehen, da bei Vergleich der manuell und semiautomatisch erzeugten Zielvolumina der einzelnen Einzeichner eine deutlichere Homogenität der Similarity Indices sowie eine Steigerung des durchschnittlichen Similarity Indices unter den Einzeichnern erreicht wird. In der Praxis ist es zudem so, dass es in den einzelnen strahlentherapeutischen Kliniken verschiedene „Schulen“ gibt und daher eine stärkere

Interobservervariabilität in der Zielvolumendefinition zwischen einzelnen Kliniken zu erwarten ist, so dass diese Software auch eine Vereinheitlichung der Zielvolumina zwischen einzelnen Kliniken bewirken könnte. Mittels einer derartigen Software zur atlas-basierten automatischen Zielvolumengenerierung könnte ein einheitlicher Standard in der Zielvolumenerzeugung innerhalb von unterschiedlichen Einzeichnern und Kliniken etabliert werden.

Nach Einzeichnung der einzelnen Landmarken durch die jeweiligen Testpersonen wurde der Atlas auf diesen individuellen Datensatz überlagert und ein Zielvolumen erzeugt. Diese automatisch generierten Zielvolumina erzielten im Vergleich mit dem jeweiligen Referenzvolumen Similarity Indices von 68% bis 81% sowie einen mittleren SI von 74%. Daher scheint dieser Atlas gut auf andere CT-Datensätze anwendbar zu sein, wobei dies in der klinischen Praxis an weiteren Datensätzen getestet werden muss.

Die unterschiedlichen Werte der Similarity Indices zwischen den einzelnen Einzeichnern bei der automatischen Zielvolumengenerierung zeigen, dass die automatische Volumenerstellung von der Positionierung der Landmarken abhängig ist. Aus diesem Grund sollten weiterhin kontinuierliche Schulungen der Mitarbeiter im Umgang mit der Software stattfinden und gegebenenfalls gemeinsam eine weitere Konkretisierung der Definition dieser Landmarken vorgenommen werden, um eine noch stärkere Vereinheitlichung der Volumina zu erreichen.

Zudem könnte die Software als Lernsoftware eingesetzt werden, da sie für unerfahrene Einzeichner eine gute Grundlage der Zielvolumendefinition bietet und außerdem anscheinend auch bei erfahrenen Einzeichnern zu einem Reflektieren über die genauen Levelgrenzen und gegebenenfalls zu einer Änderung der Zielvolumendefinition führen kann. So zeigte sich in unserer klinischen Testung z.B. bei der manuellen Einzeichnung bei zwei der Einzeichner, dass die Grenze des Levels V nicht ausreichend nach dorsal gezeichnet wurde. Nach Sichtung der automatischen Generierung, welche den Level V auf dieser Höhe nach dorsal korrekt begrenzt eingezeichnet hatte,



korrigierten beide Einzeichner diese Konturen nicht. Auf diese Weise erfolgte das Erstellen einer optimierten Kontur in diesem Bereich. Dies belegt, dass die Software einen Lerneffekt bewirken kann. Dennoch ist es unerlässlich kontinuierliche Mitarbeiterschulungen bezüglich der neuen Leitlinien zur Zielvolumendefinition durchzuführen.

Es ist zu erwähnen, dass in dieser Arbeit lediglich CT-Datensätze von Patienten, die in der für diese Bestrahlungsregion gewünschten Bestrahlungsposition, nämlich in leichter Kopfreklination, gelagert waren, verwendet wurden. In der Praxis ist eine optimale Lagerung der Patienten, z.B. aufgrund einer Skoliose, postoperativen Verwachsungen etc. nicht immer durchführbar. Es ist allerdings davon auszugehen, dass bei guter Lagerung der Patienten eine bessere Reproduzierbarkeit der Landmarkenebenen und darin enthaltenen Landmarken besteht und so eine bessere Transformation des Atlas auf den jeweiligen Patienten erfolgen kann, so dass unklar ist, inwieweit der Atlas bei Patienten mit deutlich von der Standardposition abweichender Kopfpositionierung, anwendbar ist. In jedem Fall sollte bei allen Patienten, soweit in der klinischen Praxis durchführbar, auf eine exakte Positionierung geachtet werden.

Desweiteren wurden in dieser Arbeit nur CT-Datensätze von männlichen Patienten verwendet. Eine Anwendbarkeit der Atlas-basierten Zielvolumendefinition auf CT-Datensätze von weiblichen Patienten sollte getestet werden.

Ein Problem dieser Software stellt das Prinzip der Triangulierung dar. Da bei dieser Technik zur Volumenerzeugung immer die nächstgelegenen Punkte miteinander verbunden werden, entstehen in einer Ebene z.B. bei starker Konkavität des Zielvolumens (z.B. Zielvolumina in der Kopf-Hals-Region ohne Level VI), wo die einzelnen Punkte nah aneinanderreichen, gegebenenfalls Defizite bei der Volumengenerierung. Zur Anwendung der Software auf ein noch breiteres Zielvolumenspektrum, sollte diese Problematik behoben werden.

Es ist geplant, diese Software in unserer strahlentherapeutischen Abteilung zu installieren und im klinischen Alltag einer weiteren Testung und gegebenenfalls Optimierung zu unterziehen. Darüber hinaus ist die Erstellung weiterer Atlanten,

z.B. für weitere Zielvolumina unterschiedlicher Tumore mit unterschiedlichem Lymphabfluss in der Kopf-Hals-Region, aber auch für andere Bereiche geplant. Da das Zielvolumen der Kopf-Hals-Region ein sehr komplexes Zielvolumen darstellt ist davon auszugehen, dass die Atlas-basierte Zielvolumengenerierung auf weniger komplexe und weniger formvariable Zielvolumina, wie z.B. im Bereich des kleinen Beckens ( unter anderem für das Rektumkarzinom) gut anwendbar sein wird, wobei z.B. im kleinen Becken aufgrund der unterschiedlichen inter-geschlechtlichen Anatomie ein Atlas für weibliche und ein Atlas für männliche Patienten entworfen werden soll.

Mit neuen Bestrahlungstechniken, wie z.B. der IMRT wurde eine stärkere Konformalität der Strahlung an die zu bestrahlenden Volumina erreicht, so dass ein geringerer Sicherheitssaum um das CTV nötig wird und eine höhere Dosis im Tumorgewebe erreicht werden kann. Mit Verkleinerung des Sicherheitssaumes und Erhöhung der Konformalität steigt auch der Anspruch an die Repositionierungsgenauigkeit, so dass zunehmend die sog. IGRT (image-guided radiotherapy) zum Einsatz kommt. Hierbei ist es wichtig, bei abweichender Patientenlagerung oder im Laufe der Bestrahlung veränderter Anatomie des Patienten schnell ein neues Zielvolumen zu definieren, so dass in diesem Bereich der Einsatz dieser Software zur atlas-basierten Zielvolumendefinition unter Einsatz von anatomischen Landmarken eine Hilfe darstellen könnte.

Im Folgenden soll unsere Software mit den in 1.4. beschriebenen Systemen zur automatischen Zielvolumenerstellung verglichen werden.

Chao et al.[Cha2007] präsentierten ein Template, welches das CTV1-3 sowie die Risikoorgane in einem Patientendatensatz darstellt. Dieses Template kann dann mit einer „deformable image registration“ auf einen Datensatz mit gleicher Tumorlokalisation übertragen werden. Ein Vorteil dieser Methode liegt sicherlich in der Konturierung aller CTVs sowie der Risikoorgane, wobei es für die Konturierung der Risikostrukturen bereits existierende Programme zur automatischen Registrierung gibt, welche einfach in unser Softwaresystem integriert werden können. Ein Nachteil der Software besteht darin, dass die

Bildregistrierung mit Graustufenerkennung arbeitet, so dass deren Qualität unmittelbar von der Bildqualität abhängt. Häufig im Kopf-Hals-Bereich auftretende Artefakte, wie Zahnfüllungen, stören hier die Übertragung der Konturen vom Template auf einen individuellen Datensatz. Zudem kann das Template nur bei Tumoren mit gleicher Lokalisation des GTV (Primärtumor und makroskopisch befallene Lymphknoten) angewandt werden. Tumore der Kopf-Hals-Region sind allerdings extrem variabel in Bezug auf ihre Lokalisation und Ausdehnung, so dass das GTV in individuellen Patientendatensätzen nur in den seltensten Fällen dem des Templates entsprechen wird. Eine Anwendbarkeit in der adjuvanten Bestrahlungsplanung ist hier nicht vorgesehen. Die Zeitersparnis liegt bei 26-29% bei erfahrenen und 38-47% bei weniger erfahrenen Ärzten, während mit unserer semiautomatischen Atlas-basierten Zielvolumenerstellung eine durchschnittliche Zeiteinsparung von 52% im Vergleich zur manuellen Konturierung erreicht wurde.

Zhang et al. [Zha2007] verwenden bei ihrem Vorschlag zum automatischen Contouring von On-Line-CT-Daten, bei denen die einzelnen Lymphknoten-Level sowie die Risikoorgane berücksichtigt werden, ebenfalls die „deformable image registration“, deren Nachteil der Graustufenabhängigkeit bereits oben beschrieben wurde. Zudem ist die Transformationszeit für die Zielvolumengenerierung mit 10-15 Minuten angegeben. Diese Zeit bis zum Erhalten eines ersten Zielvolumenvorschlages ist im Vergleich zur Dauer unserer automatischen Volumenerstellung (durchschnittlich 2,4 Minuten) deutlich länger.

Commowick et al. [Com2008] generierten einen symmetrischen Atlas mit CTV und Risikoorganen, der dann mittels Block-Matching-Verfahren auf andere CT-Datensätze übertragen werden kann. Da das Prinzip des Block-Matching-Verfahrens darin besteht ein Bild in einem zeitlich versetzten Bild wiederzufinden, scheint uns diese Methode mehr dazu geeignet ein Zielvolumen eines Patienten z.B. bei der IGRT im Verlauf wieder auf den Datensatz desselben Patienten zu überlagern. Das Wiederfinden von gleichen Strukturen zwischen 2 Datensätzen von unterschiedlichen Patienten scheint aufgrund der hohen anatomischen Variabilität schwierig und ist bei voroperierten Patienten nicht möglich. Es hat sich gezeigt, dass diese Methode nicht auf Patienten mit stärker abweichender Anatomie (z.B. großer Patient)

anwendbar ist, daher schlagen die Autoren das Bilden von Atlanten mit Subpopulationen vor. Ein Vorteil unserer Methode besteht im Gegensatz hierzu darin, dass durch die manuelle Landmarkenmarkierung die individuelle Anatomie (Größe und Breite des Patienten) berücksichtigt wird. Die erste und letzte von uns definierte Landmarke stellt die oberste und unterste Schicht des Volumens dar und definiert somit die kraniokaudale Ausdehnung des Volumens, während die dazwischen liegenden Landmarken eine Aussage über die Breite des Patienten sowie über die Relation der Lage der einzelnen Strukturen zueinander treffen.

Teng et al. [Ten2010] haben ebenfalls eine Methode zur automatischen Atlasbasierten Zielvolumendefinition unter Benutzung anatomischer Landmarken entwickelt, wobei hier die Landmarken nicht manuell markiert werden, sondern automatisch mit Hilfe des Atlases und graustufenabhängig dreidimensional erstellt werden. Bei dieser graustufenabhängigen Landmarkenerkennung besteht eine deutliche Abhängigkeit von der Bildqualität (siehe oben). Zudem können hier die Landmarken nur bei nichtoperierten Patienten komplett eingezeichnet werden. Die Landmarken wurden außerdem dazu verwendet, um im Vorfeld Patienten mit ähnlicher Anatomie und ähnlicher Relation der gleichen Landmarken zueinander zu selektieren. Aufgrund dieser Vorselektion ist die Anwendung dieses Systemes begrenzt. Darüberhinaus wird hier kein komplettes Zielvolumen, sondern alle Lymphknotenlevel einzeln generiert. Der SI-Wert, der für Level IB und II mit Werten zwischen 0,71 und 0,76 angegeben ist, ist mit unseren durchschnittlichen Werten der automatischen atlasbasierten Zielvolumengenerierung (durchschnittlicher SI bei CT-Datensatz 1: 76% und bei CT-Datensatz 2: 72%) vergleichbar, wobei die Ergebnisse bei Teng et al. lediglich für 2 Level gelten.

Die Methode von Street et al. [Stre2007] führt eine automatische Konturierung des GTV durch. Hier wird das GTV abhängig von den Pixeln in einem bestimmten eingeschränkten Volumenbereich konturiert und ist somit wieder durch Bildartefakte störanfällig. Da hier lediglich das GTV registriert werden kann, ist dieses Verfahren mehr zur Beurteilung eines Tumorzumens bzw. zum Volumenvergleich zwischen prä- und posttherapeutischen GTV geeignet. Für die CTV-Konturierung kann dieses Verfahren nicht angewandt werden.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die oben genannten vorgeschlagenen Techniken zur automatischen Erstellung von ROIs (Regions of Interest) im Kopf-Hals-Bereich alle in irgendeiner Form graustufenabhängig arbeiten, welche daher aufgrund der hohen Artefakthäufigkeit im Kopf-Hals-Bereich (z.B. Zahnfüllungen) nicht immer suffizient anwendbar sind. Unsere Software generiert das Zielvolumen unabhängig von Graustufen. Die Software orientiert sich an dem erstellten Atlas mit dem enthaltenen Zielvolumen- und Landmarkenmodell und transformiert ein daraus gemittelttes Volumen auf die in einem individuellen Datensatz markierten Landmarken. Auch bei im Mundbereich auftretenden Artefakten können unsere Landmarken sicher positioniert werden. Ein weiterer Vorteil unserer Methode besteht darin, dass sie auch in der adjuvanten Bestrahlung angewandt werden kann, da die Landmarken so definiert sind, dass sich z.B. nach einer radikalen Neck dissection auf der einen Halsseite, der Einzeichner an den Strukturen der gegenüberliegenden Halsseite orientieren und die Landmarkenmarkierung symmetrisch zur Gegenseite durchführen kann.

Insgesamt führt unsere semiautomatische atlas-basierte Zielvolumenerstellung zu einer deutlichen Zeitersparnis und einer verringerten Interobservariabilität. Die Similarity Indices der semiautomatisch generierten Zielvolumina im Vergleich zum Referenzvolumen liefern bessere Ergebnisse als bei Vergleich der Similarity Indices der manuellen Konturierungen mit dem Referenzvolumen, so dass eine klinische Anwendung befürwortet werden kann. Allerdings sollten all diese Ergebnisse an weiteren CT-Datensätzen mit weiteren Einzeichnern überprüft werden.

## 6. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es in ständiger Zusammenarbeit mit dem Fachbereich Informatik der Rhein-Main-Hochschule eine Methode zur (semi-)automatischen Zielvolumendefinition am Beispiel von Kopf-Hals-Karzinomen, im speziellen für das CTV3 des Larynxkarzinoms, zu optimieren und die klinische Anwendbarkeit zu evaluieren. Die entwickelte Methode basiert auf Bildung eines Atlases aus einem Zielvolumen- und einem Landmarkenmodell aus n-CT-Datensätzen. Dieses approximierte Atlasvolumen kann dann mittels einer affinen Transformation auf einen individuellen Patientendatensatz, in welchem definierte Landmarken durch den Anwender eingezeichnet sind, übertragen werden. Die Landmarken stellen charakteristische gut reproduzierbare anatomische Strukturen, welche die individuelle Anatomie des Patienten repräsentieren, dar.

Zunächst wurden 10 CT-Datensätze von Patienten mit HNO-Tumoren ausgewählt. In diese wurde jeweils ein zuvor definiertes Referenzzielvolumen und sog. Landmarken, die auf verschiedenen Ebenen des Zielvolumens festgelegt wurden, eingezeichnet. Anschließend wurde daraus ein Zielvolumenatlas generiert.

Der Similarity Index, welcher die Übereinstimmung zweier Volumina in Prozent quantifiziert, wird zum Vergleich zweier unterschiedlicher Volumina angewandt.

Die ursprünglich definierten 16 Landmarken wurden mittels systematischer Reduktionsverfahren und klinischer Beurteilung verbessert. Hierbei konnte der Similarity Index von 73% bei den 16 Landmarken auf 77 % bei den neuen 13 optimierten Landmarken erhöht werden.

Zur Evaluation der klinischen Anwendbarkeit der (semi-)automatischen Zielvolumendefinition konturierten 5 Ärzte, welche erfahren in der Konturierung von Zielvolumina der Kopf-Hals-Region sind, in zwei unterschiedlichen CT-Datensätzen manuell das Zielvolumen für das Larynxkarzinom im N2b-Stadium. Zudem zeichneten sie die optimierten Landmarken in diese 2 CT-Datensätze und generierten anschließend automatisch mittels des Atlases ein Zielvolumen. Das automatisch generierte Volumen wurde dann von dem jeweiligen

Einzeichner gesichtet und manuell angepasst, so dass ein semiautomatisch erstelltes Zielvolumen resultierte.

Hierbei zeigte sich jeweils im Vergleich zum Referenzvolumen bei der manuellen Konturierung ein Similarity Index von durchschnittlich 76%, bei der automatischen von 74% und bei der semiautomatischen Zielvolumenerzeugung von 79%. Die Dauer für die Zielvolumengenerierung betrug bei der manuellen Methode im Durchschnitt 28,7 Minuten, bei der automatischen 2,4 Minuten und bei der semiautomatischen 13,8 Minuten. Es konnte also eine Zeitersparnis von etwa 52% bei der semiautomatischen sowie von etwa 91% bei der automatischen Konturierung im Vergleich zur manuellen erreicht werden.

Bei Vergleich der Zielvolumina innerhalb der einzeichnenden Personen schwanken die Similarity Indices bei der manuellen Einzeichnung zwischen 64% und 80 % und bei der semiautomatischen zwischen 73% und 83%. Dies zeigt, dass sich die Interobservervariabilität durch Anwendung der semiautomatischen Methode verringert.

Zusammenfassend wurde gezeigt, dass eine atlas-basierte halbautomatische Zielvolumendefinition im HNO-Bereich klinisch anwendbar ist und die Vorteile der Zeitersparnis und der verringerten Interobservervariabilität vereinigt.

## Conclusion

The aim of this work was to optimize in constant cooperation with the department of Informatics of the 'Rhein-Main-Hochschule' a method for (semi-)automatic target volume definition using the example of head and neck cancers, in special the CTV 3 of laryngeal carcinoma, and to evaluate the use in clinical practice.

The developed method is based on building an atlas consisting of a target volume and a landmark model of n-CT data sets. This approximate atlas volume can be transferred by an affine transformation on an individual patient data set, in which defined landmarks are marked. The landmarks describe characteristic reproducible anatomical structures, that represent the individual anatomy of the patient.

First, 10 CT data sets of patients with head and neck cancer were selected. In each of these data sets one pre-defined reference target volume and the so-called landmarks, which were defined on different levels of the target volume, were drawn. Afterwards a target volume atlas was generated.

The Similarity Index, that quantifies the over-lapping of two volumes as a percentage, is used to compare the different volumes.

The originally defined landmarks have been improved by a systematic reduction method and clinical assessment. So the Similarity Index of 73% of the 16 landmarks could be increased to 77 % for 13 optimized landmarks.

To evaluate the clinical applicability of (semi-)automatic target volume definition 5 physicians, who are experienced in contouring target volumes in head and neck region, manually drew the target volume for locally advanced laryngeal carcinoma in two different CT data sets. They also marked the optimized landmarks in these two CT data sets. A target volume was then automatically generated by using the atlas. This automatically generated volume was then evaluated and adjusted by the physician who marked the landmarks. So a semi-automatic created target volume resulted.

In comparison to the reference volume the average similarity index of the manual contouring was 76%, the one of the automatic target volume delineation



was 74% and the one of the semi-automatic method was 79%.

Manual contouring required an average duration of 28.7 minutes, whereas the automatic atlas based target volume definition was finished in 2.4 minutes and the semiautomatic method in 13.8 minutes. So a time saving of about 52 % for the semiautomatic delineation method and about 91% for automatic contouring in comparison with the manual delineation could be achieved.

The comparisons of the delineated target volumes within the 5 physicians showed Similarity Indices for the manual volume definition from 64% to 80 % and for the semi-automatic contouring from 73 to 83%. This shows that the interobserver variability is reduced by using the semi-automatic atlas-based method.

In summary, it was shown that atlas-based semi-automatic target volume definition in head and neck cancer is clinically applicable and combines the advantages of time saving and reduced interobserver variability.

## 7. Quellenverzeichnis

**[Abd2006]:** Abdellaoui, Soulimane;

*Erstellung eines 3D-Atlas ausgewählter Strukturen durch affine Transformation anatomischer Landmarken;*

Masterthesis; Fachhochschule Darmstadt; 2006

**[AI-S1998]:** Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, Forastiere AA, Adams G, Sakr WA, Schuller DE, Ensley JF:

*Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099*

J Clin Oncol. 1998 Apr;16(4):1310-7

**[Ben2001]:** Bentzen SM, Saunders MI, Dische S, Bond SJ:

*Radiotherapy-related early morbidity in head and neck cancer: quantitative clinical radiobiology as deduced from the CHART trial*

Radiother Oncol, 2001; 60(2):123-35

**[Ber2004]:** Bernier J, Domette C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M; European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931:

*Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer.*

N Engl J Med. 2004 May 6;350(19):1945-52.

**[Bie1993]** W. Bohndorf, J. Richter (Hrsg.);

*Computertomographie und Bestrahlungsplanung in der Radioonkologie*

Biermann Verlag, Zülrich; 1993

**[Boe2007]** Boenninghaus, Lenaz;

*HNO*

Springer Verlag, Heidelberg; 2007

**[Bon2006]:** Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Yousoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK.:

*Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck.*

N Engl J Med. 2006 Feb 9;354(6):567-78.

**[Bon2010]:** Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, Raben D, Baselga J, Spencer SA, Zhu J, Yousoufian H, Rowinsky EK, Ang KK.:

*Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival*

Lancet Oncol. 2010 Jan;11(1):21-8. Epub 2009 Nov 10

**[Bou2006]:** Jean Bourhis, Michel Lapeyre, Jacques Tortochaux, Michel Rives, Mehdi Aghili, Sylvain Bourdin, François Lesaunier, Toufik Benassi, Claire Lemanski, Lionel Geoffrois, Antoine Lusinchi, Pierre Verrelle, Etienne Bardet, Morbize Julieron, Pierre Wibault, Monique Lubinski, Ellen Benhamou:

*Phase III Randomized Trial of Very Accelerated Radiation Therapy Compared With Conventional Radiation Therapy in Squamous Cell Head and Neck Cancer: A GORTEC Trial*

Journal of Clinical Oncology, Vol 24, No 18 (June 20), 2006: pp. 2873-2878

**[Bro2005]** Ilja N Bronstein, Konstantin A Semendjajew, Gerhard Musiol, Heiner Mühlig;

*Taschenbuch der Mathematik*

Verlag Harri Deutsch, Frankfurt am Main; 2005

**[Bud2005]:** Budach V, Stuschke M, Budach W, Baumann M, Geismar D, Grabenbauer G, Lammert I, Jahnke K, Stueben G, Herrmann T, Bamberg M, Wust P, Hinkelbein W, Wernecke KD.:

*Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial.*

J Clin Oncol. 2005 Feb 20;23(6):1125-35

**[Cha1959]:** Chamberlain, R.H.:

*Supervoltage Therapie: A basis of comparisons of performance*

IXth International Congress of Radiology, München 1959, Vol. II. Thieme, Stuttgart und Urban & Schwarzenberg, München 1959, 805

**[Cha2001]:** Chao KS, Majhail N, Huang CJ, Simpson JR, Perez CA, Haughey B.:

*Intensity-modulated radiation therapy reduces late salivary toxicity without compromising tumor control in patients with oropharyngeal carcinoma: a comparison with conventional techniques*

Radiother Oncol 2001; 61: 275–80

**[Cha2007]:** Chao KS, Bhide S, Chen H, Asper J, Bush S, Franklin G, Kavadi V, Liengswangwong V, Gordon W, Raben A, Strasser J, Koprowski C, Frank S, Chronowski G, Ahamad A, Malyapa R, Zhang L, Dong L.:

*Reduce in variation and improve efficiency of target volume delineation by a computer-assisted system using a deformable image registration approach*

Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2007 Aug 1; 68 (5):1512-21

**[Com2006]:** Commowick O., Arsigny V., Costa J. et al.:

*An efficient locally affine framework for the registration of anatomical structures.*

International symposium on biomedical imaging, pp 478-481

**[Com2008]:** Commowick O, Grégoire V, Malandain G.:

*Atlas-based delineation of lymph node levels in head and neck computed tomography images.*

Radiother Oncol. 2008 May;87(2):281-9. Epub 2008 Feb 14.

**[Coo2007]:** Cooper JS, Mukherji SK, Toledano AY, Beldon C, Schmalfuss IM, Amdur R, Sailer S, Loevner LA, Kousouboris P, Ang KK, Cormack J, Sicks J.:

*An evaluation of the variability of tumor-shape definition derived by experienced observers from CT images of supraglottic carcinomas (ACRIN protocol 6658).*

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Mar 15;67(4):972-5. Epub 2007 Jan 8.

**[Cop2004]:** Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS, Schultz CJ, Lee N, Fu KK; Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup.:  
*Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck.*

N Engl J Med. 2004 May 6;350(19):1937-44.

**[Die2009]:** Dietz A, Rudat V, Dreyhaupt J, Pritsch M, Hoppe F, Hagen R, Pfreundner L, Schröder U, Eckel H, Hess M, Schröder M, Schneider P, Jens B, Zenner HP, Werner JA, Engenhardt-Cabillic R, Vanselow B, Plinkert P, Niewald M, Kuhnt T, Budach W, Flentje M.:  
*Induction chemotherapy with paclitaxel and cisplatin followed by radiotherapy for larynx organ preservation in advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer offers moderate late toxicity outcome (DeLOS-I-trial).*

Eur Arch Otorhinolaryngol. 2009 Aug;266(8):1291-300. Epub 2008 Oct 30

**[DiI2007]:** DiLiberto C, Caroprese M., Pizzo G, Compilato D, Fulfaro F, Rinaldi T, LoMuzio L, Campisi G:

*Oral complications in patients with head and neck cancer after radio-chemotherapy*

Mucositis and xerostomia, Recenti Prog Med, 2007, 98(5):302-14

**[Eor2005]:** EORTC Radiation Oncology Group;  
<http://groups.eortc.be/radio/N0HEADNECKCTV.htm>  
Stand: 2.10.10

**[Fie2006]:** Fietkau R., Lautenschlaeger C, Sauer R et al :

*Postoperative concurrent radiochemotherapy versus radiotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: Results of the German phase III trial ARO 96-3*

J Clin Oncol 24:5507

**[Gau1975]:** Gauwerky, F.:

*The concept of target volume of radiotherapy*

Radiologe. 1975 Jun;15(6):217-23. German

**[Gau1978]:** Gauwerky, F.:

*The most important terms and definitions in radiotherapy planning; comments to the logics of decision with or without computer assistance*

Strahlentherapie. 1978 Sep;154(9):599-607. German

**[Gre2004]** V.Gregoire, P.Scalliet, K.K. Ang;

*Clinical Target Volumes in Conformal and Intensity Modulated Radiation Therapy*

Springer Verlag, Berlin; 2004

**[Had2010]:** Hadjiiski L, Mukherji SK, Gujar SK, Sahiner B, Ibrahim M, Street E, Moyer J, Worden FP, Chan HP:

*Treatment Response Assessment of Head and Neck Cancers on CT Using Computerized Volume Analysis.*

AJNR Am J Neuroradiol. 2010 Jul 1. [Epub ahead of print]

**[Hal2003]:** Hall EJ, Wu CS:

*Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT*

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 56(1):83-8

**[Hal2006]:** Hall EJ:

*Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers*

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 65(1):1-7

**[Her1998]:** Hermans R, Feron M, Bellon E, Dupont P, Van den Bogaert W, Baert AL.:

*Laryngeal tumor volume measurements determined with CT: a study on intra- and interobserver variability*

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 Feb 1;40(3):553-7

**[Hit2005]:** Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J, Escrig V, Carles J, Rizo A, Isla D, Vega ME, Martí JL, Lobo F, Pastor P, Valentí V, Belón J, Sánchez MA, Chaib C, Pallarés C, Antón A, Cervantes A, Paz-Ares L, Cortés-Funes H:

*Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer.*

J Clin Oncol. 2005 Dec 1;23(34):8636-45. Epub 2005 Nov 7.

**[Hon2005]:** Hong TS, Ritter MA, Tomé WA, Harari PM:

*Intensity-modulated radiation therapy: emerging cancer treatment technology; Review*

British Journal of Cancer, 2005

**[ICR1992]:** :

*Prescribing, recording and reporting photon beam therapy*

ICRU-Report Nr.50



**[Jäk2007]:** Jäkel O, Schulz-Ertner D., Debus J.:

*Specifying carbon ion doses for radiotherapy: the heidelberg approach*

J. Radiat. Res. (Tokyo) 2007, 48 Suppl A:A87-95

**[Jan2005]:** Janecek, Jiri;

*Contouring and 3-D-Modeling of Organ Structures for Conformal  
Treatment Planning in Radiotherapy;*

Masterthesis;BRNO University of Technology; 2005

**[Ket1997]:** Ketting CH, Austin-Seymour M, Kalet I, Unger J, Hummel S, Jacky J.:

*Consistency of three-dimensional planning target volumes across  
physicians and institutions.*

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997 Jan 15;37(2):445-53.

**[Klo1997]** B.Klotzek;

*Analytische Geometrie und Lineare Algebra*

Verlag Harri Deutsch, Frankfurt am Main; 1997

**[Kre2005]:** Aimee R. Kreimer, Gary M. Clifford, Peter Boyle, Silvia Franceschi:

*Human Paillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell  
Carcinomas Worldwide: A systematic Review*

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14 (2). February 2005

**[Lee2006]:** Lee NY, de Arruda FF, Puri DR, Wolden SL, Narayana A, Mechalakos J.:

*A comparison of intensity-modulated radiation therapy and concomitant boost radiotherapy in the setting of concurrent chemotherapy for locally advanced oropharyngeal carcinoma*

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 66: 966–74

**[Lee2007]:** Lee N, Puri DR, Blanco AI, Chao KS:

*Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: an update.*

Head Neck. 2007 Apr;29(4):387-400.

**[Leu2005]:** Leung WM, Tsang NM, Chang FT, Lo CJ:

*Lhermitte's sign among nasopharyngeal cancer patients after radiotherapy*

Head Neck, 2005; 27(3):187-94

**[Lev2005]:** Levin WP, Kooy H, Loeffler JS, Delaney TF:

*Proton Beam Therapy, Review*

British Journal of Cancer, 2005

**[Log1998]:** Logue JP, Sharrock CL, Cowan RA, Read G, Marrs J, Mott D.:

*Clinical variability of target volume description in conformal radiotherapy planning.*

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 Jul 1;41(4):929-31.

**[Loh2007]** Frank Lohr, Frederik Wenz;

*Strahlentherapie kompakt*

Urban & Fischer Verlag, München; 2007

**[Luk2008]:** Lukes P, Astl J, Pavlik E, Potuzníková B, Sterzl I, Betka J.:

*Helicobacter pylori in tonsillar and adenoid tissue and its possible role in oropharyngeal carcinogenesis*

Folia Biol (Praha), 2008, 54(2):33-9

**[Mih2008]:** Mihalcea O, Arnold AC:

*Side effect of head and neck radiotherapy: optic neuropathy*

Oftalmologia, 2008; 52(1):36-40

**[Mil2006]:** Milano MT, Vokes EE, Kao J, et al:

*Intensity-modulated radiation therapy in advanced head and neck patients treated with intensive chemoradiotherapy: preliminary experience and future directions*

Int J Oncol 2006; 28: 1141–51

**[Mir2008]:** Mirza N, Machtay M, Devine PA, Troxel A, Abboud SK, Doty RL:

*Gustatory impairment in patients undergoing head and neck irradiation*

Laryngoscope 2008, 118(1):24-31

**[Pig2009]:** Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC

Collaborative Group:

*Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH\_NC): an update on 93 randomised trials and 17346 patients.*

Radiother Oncol. 2009 Jul;92(1):4-14

**[Pro2008]** Probst, Grevers, Iro;

*Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*

Georg-Thieme-Verlag KG, Stuttgart; 2008

**[Rei2006]** Maximilian Reiser, Fritz-Peter Kuhn, Jürgen Debus;

*Duale Reihe – Radiologie*

Georg Thieme Verlag, Stuttgart ; 2006

**[Ric1987]:** Richter, E.:

*Untersuchungen zur Notwendigkeit der Dosisberechnung in mehreren Ebenen des Zielvolumens*

Strahlentherapie und Onkologie 163 (1987) 403

**[Rob1991]:** Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT et al:

*Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology*

Arch Otolaryngeal Head Neck Surg 117:601-605

**[Rob1998]:** Robbins KT:

*Classification of neck dissection: current concepts and future considerations*

Otolaryngol.Clin.NorthAm. 1998;31:639-656

**[Rob1999]:** Robbins KT:

*Integrating radiological criteria into the classification of cervical lymph node disease*

Arch Otolaryngol Head Neck Surg 125:385-387

**[Ros2005]:** Rosenquist K.:

*Risk Factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden*

Swed Dent J Suppl, 2005; (179):1-66

**[Sch2006]** Schmoll, Höffken, Possinger;

*Kompendium internistische Onkologie*

Springer Verlag, Heidelberg; 2006

**[Som1999]:** Som PM, Curtin HD, Mancuso AA:

*An imaging-based classification for the cervical nodes designed as an adjunct to recent clinically based nodal classifications*

Arch Otolaryngol Head Neck Surg 125:388-396

**[Stre2007]:** Street E, Hadjiiski L, Sahiner B, Gujar S, Ibrahim M, Mukherji SK, Chan HP.:

*Automated volume analysis of head and neck lesions on CT scans using 3D level set segmentation.*

Med Phys. 2007 Nov;34(11):4399-408.

**[Stu2006]:** Studer G, Studer SP, Zwahlen RA, Huguenin P, Grätz KW, Lütolf UM, Glanzmann C.:

*Osteoradionecrosis of the mandible: minimized risk profile following intensity-modulated radiation therapy (IMRT).*

Strahlenther Onkol. 2006 May;182(5):283-8

**[Suz2000]:** Suzuki M, Kase Y, Yamaguchi H, Kanai T, Ando K.:

*Relative biological effectiveness for cell-killing effect on various human cell lines irradiated with heavy-ion medical accelerator in Chiba (HIMAC) carbon-ion beams*

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000; 48(1):241-50

**[Tah2008]:** Taheri-Kadkhoda Z., Björk-Eriksson T., Nill S., Wilkens J., Oelfke U., Johansson K., Huber P., Münter M.:

*Intensity-modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma: a comparative treatment planning study of photons and protons*

Radiation Oncology 2008

**[Ten2010]:** Teng CC, Shapiro LG, Kalet IJ.:

*Head and neck lymph node region delineation with image registration.*

Biomed Eng Online. 2010 Jun 22;9:30.

**[Thi2006]:** Ch. Thilmann, S. Nill, T. Tücking, A. Höss, B. Hesse, L. Dietrich, R. Bendl, B. Rhein, P. Häring, Ch. Thieke, U. Oelfke, J. Debus and P. Huber:

*Correction of patient positioning errors based on in-line cone beam CTs: clinical implementation and first experiences*

Radiation Oncology 2006, 1:16

**[Vor2009]** Hilke Vorwerk, Clemens-F. Hess;

*Tabellenbuch der Radioonkologie*

W.Zuckschwerdt Verlag München; 2009

**[Wan2005]:** Wang H., Dong L., O'Daniel J., et al.:

*Validation of an accelerated "demons" algorithm for deformable image registration in radiation therapy.*

Phys Med Biol 2005, 50: 2887-2905

**[Wan2006]:** Wang D, Schultz CJ, Jursinic PA, et al.:

*Initial experience of FDG-PET/CT guided IMRT of head-and-neck carcinoma*

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006, 65: 726-732



**[Zha2007]:** Zhang T, Chi Y, Meldolesi E, Yan D.:

*Automatic delineation of on-line head-and-neck computed tomography images: toward on-line adaptive radiotherapy.*

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Jun 1;68(2):522-30. Epub 2007 Apr 6.

## 8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1:	Darstellung der Lymphknoten-Level im Halsbereich [Vor2009].	6
Abbildung 1.2:	Unterschiedliche strahlentherapeutische Zielvolumina, definiert von der ICRU 1992 [Bie1993].....	10
Abbildung 1.3:	Dosisverteilung bei der IMRT(links) und bei der Therapie mit Protonen (rechts)bei einem Patienten mit Nasopharynxkarzinom [Tah2008].....	17
Abbildung 1.4:	Patientin in non-invasivem Maskensystem, welches die Schultern mit einfasst und eine Repositionsgenauigkeit von ca. 3 mm garantiert. Ebenfalls zu sehen ist das Raumlasersystem zur Repositionierung. Diese Patientin ist hier auf einem Stufenkeil gelagert, der i.d.R.vor allem bei Patienten, die eine flache Lagerung nicht tolerieren, angewandt wird.....	19
Abbildung 3.1:	Geeignete Kontur.....	28
Abbildung 3.2:	Ungeeignete Kontur .....	28
Abbildung 3.3:	Bildung des Landmarkenmodells.....	30
Abbildung 3.4:	Darstellung der eingezeichneten Landmarken eines CT-Datensatzes in den jeweiligen Schichten, wobei der Schwerpunkt der obersten und untersten Schicht des Zielvolumens als jeweils eine Landmarke definiert ist, während dazwischen einzelne markante anatomische Punkte in reproduzierbaren Ebenen als Landmarken dienen.....	30
Abbildung 3.5:	Bildung des Zielvolumenmodells.....	31
Abbildung 3.6:	Darstellung der manuell eingezeichneten Konturen, die hier im Abstand von 5 mm eingezeichnet wurden.....	32
Abbildung 3.7:	Drahtgittermodell, welches das Prinzip der Triangulierung zwischen den einzelnen Punkten veranschaulicht.....	32
Abbildung 3.8:	3-D-Modell der eingezeichneten Konturen.....	32





Abbildung 3.9: Darstellung des generierten Atlasvolumens aus n-CT-Datensätzen (grün) sowie der aus allen im Atlas enthaltenen Datensätzen gemittelten Landmarken (gelbe Punkte) von cranial (a) und ventral (b).....	33
Abbildung 3.10: Atlaserzeugung und Anwendung .....	34
Abbildung 3.11: Vereinfachte schematische Darstellung der in der Berechnung des SI enthaltenen Volumina A,B und C .....	35
Abbildung 3.12: Zielvolumenkontur mit definierten anatomischen Grenzen auf Höhe des Oberrandes des Manubrium sterni (= Landmarke 1) .....	40
Abbildung 3.13: Zielvolumenkontur mit definierten anatomischen Grenzen auf Höhe des Abganges der 3. Rippe.....	40
Abbildung 3.14: Zielvolumenkontur mit definierten anatomischen Grenzen auf Höhe des Ursprunges der 1. Rippe.....	41
Abbildung 3.15: Zielvolumenkontur mit definierten anatomischen Grenzen auf Höhe des Os hyoideum.....	41
Abbildung 3.16: Zielvolumenkontur mit definierten anatomischen Grenzen auf Höhe des Cartilago thyroideus.....	42
Abbildung 3.17: Zielvolumenkontur mit definierten anatomischen Grenzen auf Höhe des Unterrandes der Mandibula.....	42
Abbildung 3.18: Zielvolumenkontur mit definierten anatomischen Grenzen auf Höhe des Atlas.....	43
Abbildung 3.19: Unterste Schicht, deren Schwerpunkt als eine Landmarke definiert ist, am Oberrand des Manubrium sterni.....	46
Abbildung 3.20: Landmarken auf Höhe des Abganges der ersten Rippe: Wirbelkörper Vorderkante (2) , Level 5 rechts (3) /links (4) mittig sowie M. sternocleidomastoideus rechts (5) /links (6) anterior mittig.....	46
Abbildung 3.21: Landmarken auf Höhe des Cartilago cricoidea: Vorderkante M.trapezius rechts (7) /links (8) mittig und ventrale Spitze des	



Platysmas (9).....	47
Abbildung 3.22: Landmarken auf Höhe des Os hyoideum: Posteriore Spitze des M. sternocleidomastoideus rechts (10) /links (11) und ventrale Spitze Os hyoideum (12).....	47
Abbildung 3.23: Landmarken auf Höhe von C2: Processus transversus axis rechts (13) /links (14) sowie Zungengrund mittig (15).....	48
Abbildung 3.24: Oberste Schicht des Zielvolumens auf Höhe des Atlas (C1), wobei der Schwerpunkt der kompletten Kontur als Landmarke definiert ist (=Landmarke 16).....	48
Abbildung 3.25: Nicht Sinnvoll.....	51
Abbildung 3.26: Sinnvoll.....	51
Abbildung 4.1: Similarity Indices der jeweiligen CT-Datensätze bei Zielvolumengenerierung mit den 16 Landmarken des Landmarkensatzes I im Vergleich zum manuell konturierten Referenzvolumen.....	54
Abbildung 4.2: Durchschnittlich maximaler, minimaler und medianer Similarity Index der einzelnen klinisch sinnvollen Landmarkenkombinationen bei den unterschiedlichen 16-n- Landmarkenvariationen.....	56
Abbildung 4.3: Maximale, minimale und mediane Differenz zwischen niedrigstem und höchstem Similarity Index der jeweiligen sinnvollen Landmarkenkombinationen der unterschiedlichen 16- n-Landmarkenvariationen.....	56
Abbildung 4.4: Durchschnittlich maximaler, minimaler und medianer Similarity Index der einzelnen klinisch sinnvollen Landmarkenkombinationen bei den unterschiedlichen 13-n- Landmarkenvariationen.....	58
Abbildung 4.5: Maximale, minimale und mediane Differenz zwischen niedrigstem und höchstem Similarity Index der jeweiligen sinnvollen Landmarkenkombinationen der unterschiedlichen 13-	

n-Landmarkenvariationen.....	59
Abbildung 4.6: Konturdefizite ca. 1 cm kranial der V.subclavia (Referenzvolumen in blau, automatisch generiertes Volumen in gelb).....	62
Abbildung 4.7: Bildausschnitte der Konturendefizite ca. 1 cm kranial der V. subclavia, wobei das Referenzvolumen (blau) im Vergleich zum automatisch generierten Volumen (gelb) dargestellt ist.....	62
Abbildung 4.8: Fokus der Konturendefizite auf Höhe des Os hyoideum; wobei das Referenzvolumen (blau) im Vergleich zum automatisch generierten Volumen (gelb) dargestellt ist.....	63
Abbildung 4.9: Similarity Index bei Atlasgenerierung mittels allen 15 LM.....	65
Abbildung 4.10: Durchschnittlich maximaler, minimaler und medianer Similarity Index der einzelnen klinisch sinnvollen Landmarkenkombinationen bei den unterschiedlichen 15-n- Landmarkenvariationen.....	67
Abbildung 4.11: Maximale, minimale und mediane Differenz zwischen niedrigstem und höchstem Similarity Index der jeweiligen sinnvollen Landmarkenkombinationen der unterschiedlichen 15- n-Landmarkenvariationen.....	67
Abbildung 4.12: Beste Landmarkenkombination 15-n.....	68
Abbildung 4.13: Optimierte Konturen 1 cm kranial der V. Subclavia (Referenzvolumen in blau, automatisch generiertes Volumen in gelb).....	70
Abbildung 4.14: Fokus der optimierten Konturen auf Höhe der V. Subclavia (Referenzvolumen: blau; Automatische Zielvolumenerstellung mittels 11 LM des Landmarkensatzes I: gelb, Automatische Zielvolumenerstellung mittels der 13 optimierten LM des Landmarkensatzes II: rot).....	70
Abbildung 4.15: Konturen auf Höhe des Os hyoideum: (Referenzvolumen: blau; Automatische Zielvolumenerstellung mittels 11 LM des	

Landmarkensatzes I: gelb, Automatische Zielvolumenerstellung  
mittels der 13 optimierten LM des Landmarkensatzes II: rot)..71

- Abbildung 4.16: Landmarken 1 cm kranial des Abganges der V. subclavia:  
Posteriorer Rand der Trachea mittig (2); 1. Drittel der Clavicula  
rechts 3) ; 1. Drittel der Clavicula links (4).....72
- Abbildung 4.17: Landmarke auf Höhe der 1. Rippe: Wirbelkörpervorderkante  
mittig (5).....72
- Abbildung 4.18: Landmarken auf Höhe des Os hyoideum:  
Wirbelkörpervorderkante mittig (6); Posteriore Spitze des M.  
sternocleidomastoideus rechts (7), Posteriore Spitze des M.  
sternocleidomastoideus links (8), Ventrale Spitze des Os  
hyoideum (9).....73
- Abbildung 4.19: Landmarken auf Höhe des Axis: Processus transversus axis  
rechts (10), Processus transversus axis links (11), Zungengrund  
mittig (12).....73
- Abbildung 4.20: Durchschnittlicher Similarity Index der jeweiligen Einzeichner  
bei den unterschiedlichen Zielvolumengenerierungsverfahren  
bei den 2 CT-Datensätzen.....76
- Abbildung 4.21: Übersicht über den Hypothesentest, Signifikanzniveau liegt bei  
0,05.....76
- Abbildung 4.22: Ergebnisse des Rangtestes. Jeder Knoten zeigt den jeweiligen  
Stichprobenrang, wobei der beste zu erreichende  
durchschnittliche Rang 3 wäre und der schlechteste 1.....77
- Abbildung 4.23: Im obersten Bild ist die manuelle Kontur (dunkelblau), im  
mittleren Bild die automatische Konturierung (gelb) und im  
untersten Bild die semiautomatisch erzeugte Kontur (hellblau)  
dargestellt, jeweils im Vergleich zum Referenzzielvolumen (rot)  
auf Höhe des Cartilago cricoidea.....78
- Abbildung 4.24: Im linken Bild ist die manuelle Kontur (dunkelblau), im mittleren  
Bild die automatische Konturierung (gelb) und im rechten Bild  
die semiautomatisch erzeugte Kontur (hellblau) dargestellt,

jeweils im Vergleich zum Referenzzielvolumen (rot) auf Höhe des Cartilago thyreoideus.....	79
Abbildung 4.25: Im linken Bild ist die manuelle Kontur (dunkelblau), im mittleren Bild die automatische Konturierung (gelb) und im rechten Bild die semiautomatisch erzeugte Kontur (hellblau) dargestellt, jeweils im Vergleich zum Referenzzielvolumen (rot) auf Höhe des Mandibulums.....	79
Abbildung 4.26: Im linken Bild ist die manuelle Kontur (dunkelblau), im mittleren Bild die automatische Konturierung (gelb) und im rechten Bild die semiautomatisch erzeugte Kontur (hellblau) dargestellt, jeweils im Vergleich zum Referenzzielvolumen (rot) auf Höhe des Atlas.....	80
Abbildung 4.27: Durchschnittliche Zeitdauer der Einzeichner bei den unterschiedlichen Verfahren der Zielvolumenerstellung in den 2 CT-Datensätzen.....	81
Abbildung 4.28: Durchschnittlicher sowie minimaler und maximaler Similarity Index bei Vergleich der Zielvolumina innerhalb der 5 Einzeichner sowohl bei manueller als auch bei semiautomatischer Zielvolumenerstellung.....	83
Abbildung 4.29: Manuelle (links) und semiautomatische (rechts) Konturen der 5 Einzeichner auf Höhe des Mandibulums im CT-Datensatz I....	84
Abbildung 4.30: Manuelle (links) und semiautomatische (rechts) Konturen der 5 Einzeichner auf Höhe des Cartilago thyroideus im CT-Datensatz I.....	84
Abbildung 4.31: Manuelle (links) und semiautomatische (rechts) Konturen der 5 Einzeichner auf Höhe des Mandibulumunterrandes im CT-Datensatz II.....	85



## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: T-Klassifikation der Kopf-Hals-Tumore [Loh2007].....	3
Tabelle 1.2: N-Klassifikation der Kopf-Hals-Tumore [Loh2007].....	4
Tabelle 1.3: Aktuelle Definition der radiologischen Grenzen der Lymphknotenregionen in der Kopf-Hals-Region.....	7
Tabelle 1.4: AJCC-Leitlinien zur Bestrahlung der Lymphknotenstationen bei Kopf- Hals-Tumoren.....	12
Tabelle 3.1: Patientenkollektiv der 10 ausgewählten CT-Datensätze.....	38
Tabelle 3.2: Definierte Landmarken für das Larynxkarzinom im N2b-Stadium. .	45
Tabelle 3.3: CT-Datensätze zur Durchführung der klinischen Testung.....	52
Tabelle 4.1: Anzahl der gesamten und klinisch sinnvollen Kombinationsmöglichkeiten bei Reduktion von 16-n-Landmarken	55
Tabelle 4.2: Beste Landmarkenkombination der jeweiligen Variationen bei Reduktion des Landmarkendatensatzes I um 16-n-Landmarken...	57
Tabelle 4.3: Anzahl der gesamten und klinisch sinnvollen Kombinationsmöglichkeiten bei Reduktion von 13-n-Landmarken	57
Tabelle 4.4: Beste Landmarkenkombination der jeweiligen Variationen bei Reduktion der 13 Landmarken .....	59
Tabelle 4.5: Optimierte 11 Landmarken.....	60
Tabelle 4.6: Konturabweichungen 1cm kranial des Abganges der V. subclavia und auf Höhe des Os hyoideum (mm) in den 10 CT - Datensätzen .....	61
Tabelle 4.7: Landmarkendatensatz II , wobei die neu definierten Landmarken in der Farbe grün gekennzeichnet sind. ....	64
Tabelle 4.8: Anzahl der gesamten und klinisch sinnvollen Kombinationsmöglichkeiten bei Reduktion von 13-n-Landmarken	66
Tabelle 4.9: Beste Landmarkenkombination der jeweiligen Variationen bei Reduktion der 15 Landmarken .....	68
Tabelle 4.10: Konturabweichungen 1cm kranial des Abganges der V. subclavia und auf Höhe des Os hyoideum (mm), in Klammern Konturabweichung der zuvor ausgemessenen automatisch generierten Zielvolumina mit 11 Landmarken (vgl. Tabelle 4.6 )...	69



Tabelle 4.11: Similarity Indices der einzelnen auf unterschiedliche Art (manuell, (semi-)automatisch) generierten Volumina der verschiedenen Einzeichner im Vergleich zum Referenzvolumen...	75
Tabelle 4.12: Dauer der Zielvolumeneinzeichnung bzw. –generierung bei den unterschiedlichen Einzeichnern bei den jeweiligen Verfahren.....	81
Tabelle 4.13: Vergleich der manuell konturierten Volumina zwischen den einzelnen Einzeichnern bei CT1 und CT2.....	82
Tabelle 4.14: Vergleich der semiautomatisch konturierten Volumina zwischen den einzelnen Einzeichnern bei CT1 und CT2.....	83

## 10. Anhang



Abbildung Anhang 1: Unterste Kontur des Zielvolumens, deren Schwerpunkt als eine Landmarke zählt, auf Höhe des Oberrandes des Manubrium sterni

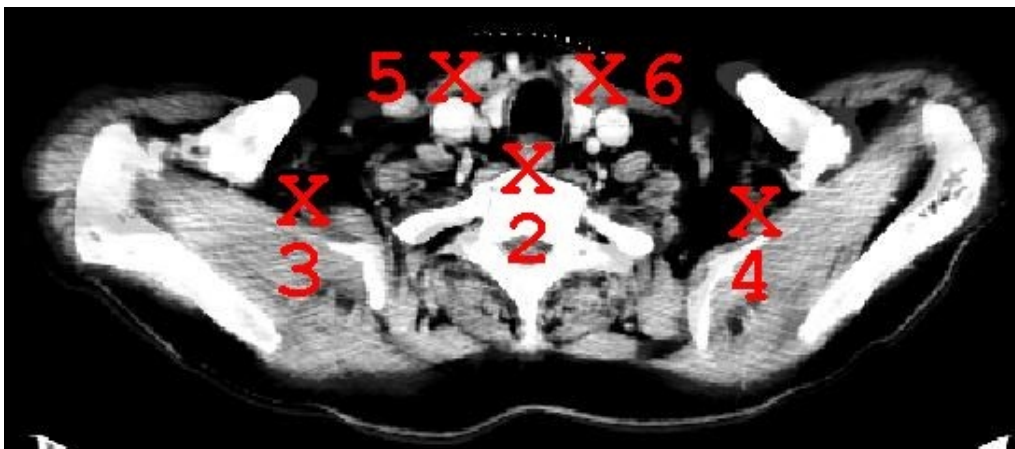


Abbildung Anhang 2: Landmarken auf Höhe des Abganges der ersten Rippe: Wirbelkörper Vorderkante (2) , Level 5 rechts (3) /links (4) mittig sowie M. sternocleidomastoideus rechts (5) /links (6) anterior mittig



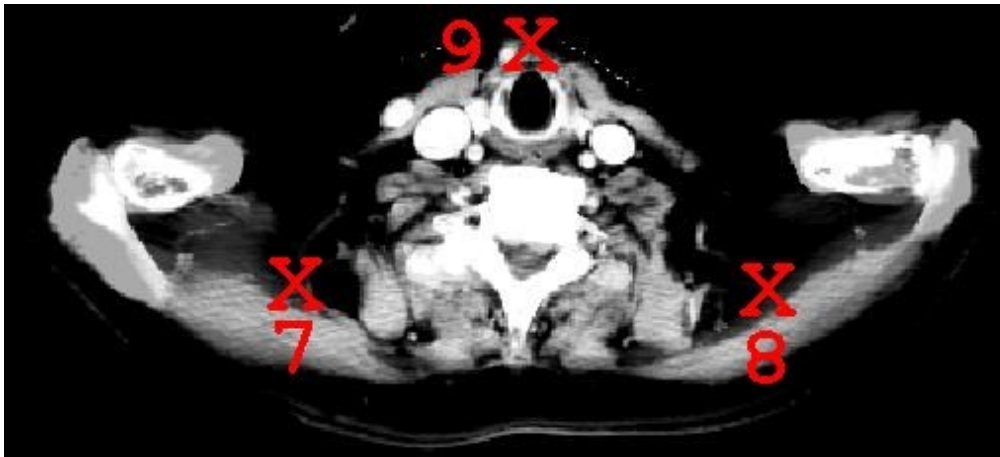


Abbildung Anhang 3: Landmarken auf Höhe des Cartilago cricoidea:  
Vorderkante M. trapezius rechts (7) / links (8) mittig und ventrale Spitze  
des Platysmas (9)

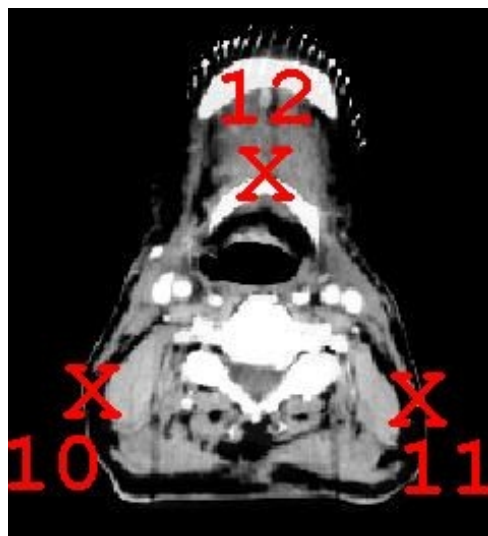


Abbildung Anhang 4: Landmarken  
auf Höhe des Os hyoideum:  
Posteriore Spitze des M.  
sternocleidomastoideus rechts  
(10) / links (11) und ventrale  
Spitze Os hyoideum (12)

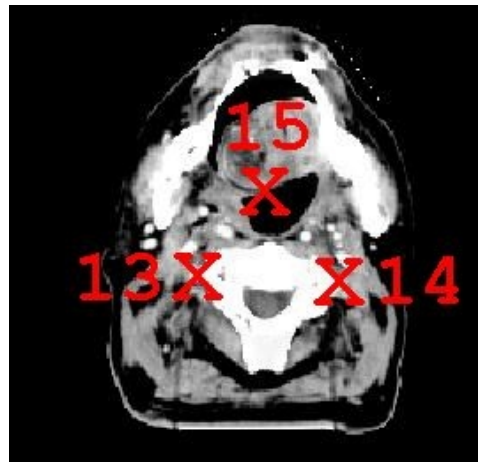


Abbildung Anhang 5:  
Landmarken auf Höhe von C2:  
Processus transversus axis  
rechts (13) /links (14) sowie  
Zungengrund mittig (15)

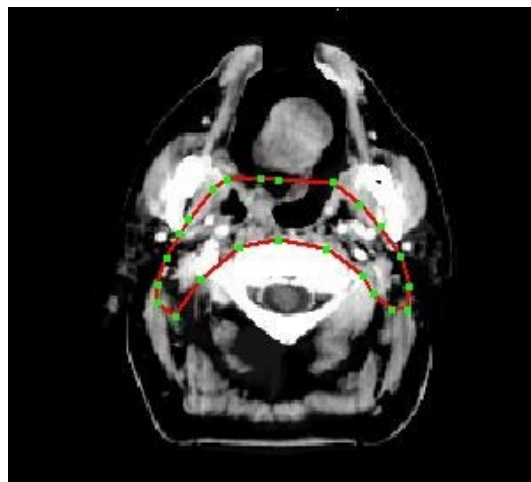


Abbildung Anhang 6: Oberste  
Schicht des  
Zielvolumens auf  
Höhe des Atlas  
(C1), wobei der  
Schwerpunkt der  
kompletten Kontur  
als Landmarke  
definiert ist  
(=Landmarke 16).

[illegible]



transversus axis rechts/Processus transversus axis links/Zungengrund mittig/Oberste Schicht (Höhe C1)/

\*/Konturen16-1LM\_Combi\_11/Unterste Schicht (Abgang A.subclavia)/Wirbelkörper Vorderkante/Level 5 rechts mittig/Level 5 links mittig/M. sternocleidomastoideus links anterior mittig/Vorderkante M.trapezius rechts mittig (posteriore Grenze Level 5)/Vorderkante M.trapezius links mittig (posteriore Grenze Level 5)/ventrale Spitze des Platysmas/Posteriore Spitze des M.sternocleidomastoideus rechts/Posteriore Spitze des M.sternocleidomastoideus links/Ventrale Spitze des Platysmas/Processus transversus axis rechts/Processus transversus axis links/Zungengrund mittig/Oberste Schicht (Höhe C1)/

\*/Konturen16-1LM\_Combi\_12/Unterste Schicht (Abgang A.subclavia)/Wirbelkörper Vorderkante/Level 5 rechts mittig/M. sternocleidomastoideus rechts anterior mittig/M. sternocleidomastoideus links anterior mittig/Vorderkante M.trapezius rechts mittig (posteriore Grenze Level 5)/Vorderkante M.trapezius links mittig (posteriore Grenze Level 5)/ventrale Spitze des Platysmas/Posteriore Spitze des M.sternocleidomastoideus rechts/Posteriore Spitze des M.sternocleidomastoideus links/Ventrale Spitze des Platysmas/Processus transversus axis rechts/Processus transversus axis links/Zungengrund mittig/Oberste Schicht (Höhe C1)/

\*/Konturen16-1LM\_Combi\_13/Unterste Schicht (Abgang A.subclavia)/Wirbelkörper Vorderkante/Level 5 links mittig/M. sternocleidomastoideus rechts anterior mittig/M. sternocleidomastoideus links anterior mittig/Vorderkante M.trapezius rechts mittig (posteriore Grenze Level 5)/Vorderkante M.trapezius links mittig (posteriore Grenze Level 5)/ventrale Spitze des Platysmas/Posteriore Spitze des M.sternocleidomastoideus rechts/Posteriore Spitze des M.sternocleidomastoideus links/Ventrale Spitze des Platysmas/Processus transversus axis rechts/Processus transversus axis links/Zungengrund mittig/Oberste Schicht (Höhe C1)/

\*/Konturen16-1LM\_Combi\_14/Unterste Schicht (Abgang A.subclavia)/Level 5 rechts mittig/Level 5 links mittig/M. sternocleidomastoideus rechts anterior mittig/M. sternocleidomastoideus links anterior mittig/Vorderkante M.trapezius rechts mittig (posteriore Grenze Level 5)/Vorderkante M.trapezius links mittig (posteriore Grenze Level 5)/ventrale Spitze des Platysmas/Posteriore Spitze des M.sternocleidomastoideus rechts/Posteriore Spitze des M.sternocleidomastoideus links/Ventrale Spitze des Platysmas/Processus transversus axis rechts/Processus transversus axis links/Zungengrund mittig/Oberste Schicht (Höhe C1)/



Ergebnistabelle der 14 unterschiedlichen Landmarkenkombinationen von 16-1-Landmarken (die weiteren Ergebnistabellen sind auf CD-Rom beigelegt):

Kombi	SI	Kombi	SI	Kombi	SI	Kombi	SI	Kombi	SI	Kombi	SI	Kombi	SI	Kombi	SI	Kombi	SI	Kombi	SI
1	0.79	1	0.73	1	0.70	1	0.81	1	0.76	1	0.83	1	0.57	1	0.62	1	0.68	1	0.69
2	0.79	2	0.73	2	0.69	2	0.81	2	0.75	2	0.84	2	0.57	2	0.64	2	0.69	2	0.69
3	0.79	3	0.73	3	0.69	3	0.81	3	0.75	3	0.84	3	0.58	3	0.63	3	0.69	3	0.69
4	0.79	4	0.73	4	0.70	4	0.82	4	0.77	4	0.83	4	0.57	4	0.62	4	0.69	4	0.68
5	0.78	5	0.73	5	0.68	5	0.82	5	0.76	5	0.84	5	0.58	5	0.63	5	0.70	5	0.70
6	0.78	6	0.75	6	0.70	6	0.81	6	0.76	6	0.83	6	0.58	6	0.63	6	0.70	6	0.69
7	0.79	7	0.74	7	0.70	7	0.82	7	0.75	7	0.84	7	0.56	7	0.63	7	0.69	7	0.68
8	0.80	8	0.73	8	0.73	8	0.81	8	0.76	8	0.84	8	0.62	8	0.65	8	0.73	8	0.71
9	0.79	9	0.73	9	0.69	9	0.81	9	0.76	9	0.83	9	0.61	9	0.65	9	0.70	9	0.73
10	0.79	10	0.73	10	0.68	10	0.81	10	0.76	10	0.84	10	0.57	10	0.64	10	0.69	10	0.69
11	0.79	11	0.74	11	0.68	11	0.81	11	0.76	11	0.83	11	0.58	11	0.64	11	0.69	11	0.69
12	0.79	12	0.73	12	0.70	12	0.82	12	0.76	12	0.84	12	0.59	12	0.64	12	0.71	12	0.70
13	0.79	13	0.74	13	0.70	13	0.81	13	0.76	13	0.84	13	0.59	13	0.66	13	0.71	13	0.69
14	0.80	14	0.74	14	0.69	14	0.81	14	0.75	14	0.84	14	0.56	14	0.63	14	0.68	14	0.69
CT1	CT1	CT2	CT2	CT3	CT3	CT4	CT4	CT5	CT5	CT6	CT6	CT7	CT7	CT8	CT8	CT9	CT9	CT10	CT10

Tabelle 2 Anhang: Ergebnistabelle der unterschiedlichen Landmarken bei 16-1-Landmarkenvariationen

## DANKSAGUNG

Mein Dank gilt vor allem Herrn PD Dr. Straßmann, der mir diese Arbeit ermöglicht hat und der stets ein offenes Ohr für mich hatte. Sein persönliches Engagement und die Begeisterung für unser Fachgebiet wirken so ansteckend, dass ich entdeckt habe, dass wissenschaftliches Arbeiten tatsächlich Spass machen kann. Kurz gesagt hätte ich mir keine bessere Betreuung für eine Doktorarbeit vorstellen können.

Zudem danke ich Frau Prof. Dr. Engenhardt-Cabillic, die mich motiviert hat und die mein Interesse für das Fach „Strahlentherapie“ stets fördert.

Weiterhin danke ich der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Richter der Rhein-Main-Hochschule in Wiesbaden, vor allem Soulimane Abdellaoui für die spannende und konstruktive Zusammenarbeit.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meinen Kollegen der Strahlentherapie Marburg bedanken, die durch das Zielvolumeneinzeichnen die klinische Testung erst ermöglicht haben.

Ein Dankeschön geht ebenso an Frau Dr. Timmesfeld aus dem Institut für Biometrie, die mich bei der Ergebnisauswertung und bezüglich der Statistik beraten hat.

Mein größter Dank gilt vor allem meiner Mutter, aber auch meinen Großeltern Hans und Mali sowie meiner Patentante, Christoph und dem ganzen Rest meiner großen Familie für die Geduld, Liebe und Unterstützung in allen Lebenslagen.

## Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen/Herren:

Aumüller, Barth, Bartsch, Basler, Baum, Behr, Berger, Bien, Cetin, Czubayko, Dabrock, Daut, Engenhardt-Cabillic, Feuser, Fuchs-Winkelmann, Geks, Görg, Gress, Grundmann, Grzeschik, Hamer, Hasilik, Höffken, Hoyer, Herrmann-Lingen, Hertl, Hofmann, Jungclas, Klose, Knake, Knipper, Koolmann, Krieg, Lill, Löffler, Lohoff, Maier, Maisch, Martin, Möller, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neubauer, Oertel, Pagenstecher, Plant, Renz, Richter, Röhm, Rosenow, Rothmund, Ruchholtz, Schäfer, Schmidt, Seitz, Sekundo, Steiniger, Stiller, Vogelmeier, Wagner, Waldegger, Weihe, Werner, Westermann, Wulf, Zovko

## Publikationen

Atlas-based semiautomatic target volume definition (CTV) for head-and-neck tumors.

Strassmann G, Abdellaoui S, Richter D, Bekkaoui F, **Haderlein M**, Fokas E, Timmesfeld N, Vogel B, Henzel M, Engenhardt-Cabillic R.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Nov 15;78(4):1270-6. Epub 2010 Jul 12